Edukační materiály

Revlimid®
(lenalidomid)

Informace pro zdravotnické pracovníky

Brožura

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Obsah

ÚVOD
RADY OHLEDNĚ BEZPEČNOSTI PRO PACIENTY
POKYNY/ PODROBNOSTI OHLEDNĚ PŘEDEPISOVÁNÍ REVLIMIDU - Program prevence početí

Úvod

■ Revlimid je imunomodulační léčivý přípravek.
Dvě studie fáze III (CALGB 100104 a IFM 2005 02) hodnotily udržovací dávky lenalidomidu u pacientů s nově diagnostikovanýcm mnohočetným myelomem, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Ve studii CALGB 100104 byli během 90 – 100 dní po ASCT pacienti randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě udržovací dávkou lenalidomidu nebo k užívání placeba v udržovací léčbě. Udržovací dávka byla 10 mg jednou denně v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů (zvýšená až na 15 mg jednou denně po 3 měsících v případě absence toxicity limitující dávku) a léčba pokračovala až do progrese onemocnění. Výsledky přežití bez progrese (PFS) při odslepení po plánované předběžné analýze s uzavírkou dat k 17. prosinci 2009 ukázaly 62% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí ve prospěch lenalidomidu (HR = 0,38; 95 % CI 0,27; 0,54; p < 0,001). Medián celkového PFS byl 33,9 měsíců (95 % CI NE; NE) ve skupině užívající lenalidomid oproti 19,0 měsícům (95 % CI 16,2; 25,6) ve skupině užívající placebo. Aktualizované PFS při odslepení s uzavírkou dat k 1. únoru 2016 stále ukazují lepší PFS ve prospěch lenalidomidu (HR= 0.61; p <0.001).

Ve studii IFM 2005-02 byli pacienti, kteří podstoupili léčbu ASCT a dosáhli odpovědi alespoň v podobě stabilního onemocnění v období zlepšení hematologických parametrů, randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě udržovací dávkou lenalidomidu nebo k užívání placeba v udržovací léčbě. Po 2 cyklech konsolidace lenalidomidem (25 mg/den v 1. až 21. den 28denního cyklu) byla udržovací dávka 10 mg jednou denně v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů, zvýšená až na 15 mg jednou denně po 3 měsících v případě absence toxicity limitující dávku. Léčba měla pokračovat až do progrese onemocnění. Studie byla odslepena na doporučení výboru pro monitorování dat po překonání prahové hodnoty pro předem plánovanou průběžnou analýzu PFS.
Po odslepení nebyli pacienti užívající placebo převedeni na léčbu lenalidomidem až do progrese onemocnění. Léčba ve skupině užívající lenalidomid byla přerušena v rámci proaktivního bezpečnostního opatření poté, co byla pozorována nerovnováha v SPM. Výsledky PFS při odslepení po plánované průběžné analýze s uzavírkou dat k 7. červenci 2010 (31,4 měsíců následného sledování) ukázaly 48% snížení rizika progrese onemocnění nebo úmrtí ve prospěch lenalidomidu: (HR = 0,52; 95 % CI 0,41; 0,66; p < 0,001). Medián celkového PFS byl 40,1 měsíců (95 % CI 35,7; 42,4) ve skupině užívající lenalidomid oproti 22,8 měsícům (95 % CI 20,7; 27,4) ve skupině užívající placebo. Aktualizované PSF při odslepení s uzavírkou dat k 1. únoru 2016 (96, 7 měsíce následného sledování) stále ukazují lepší PFS ve prospěch lenalidomidu (HR = 0.57; p <0.001).

Klinická studie fáze III u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (MM-020) porovnávala podávání lenalidomidu a dexamethazonu (Rd) po 2 různé délky trvání (tj. do progrese choroby [rameno Rd] nebo po dobu až osmnácti 28denních cyklů [72 týdnů, rameno Rd18] s podáváním melfalanu, prednisonu a thalidomidu (MPT) po dobu nejdéle dvanácti 42denních cyklů (72 týdnů). Studie prokázala statisticky významný přínos prodloužení doby přežití bez progrese (PFS) u pacientů užívajících Rd ve srovnání s MPT. Poměr rizik byl 0,69 (p< 0,001).

Jiná studie fáze III u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu (MM-015) byla provedena za účelem zhodnocení bezpečnosti a účinnosti lenalidomidu v kombinaci s melfalanem a prednisonem (MPR) s nebo bez podpůrné monoterapie lenalidomidem do progrese choroby ve srovnání s léčbou melfalanem a prednisonem po dobu nejdéle 9 cyklů.
Studie prokázala statisticky významný přínos prodloužení doby přežití bez progrese (PFS) u pacientů užívajících MPR+R ve srovnání s MPp+p (melfalan, prednison, placebo + udržovací placebo). Poměr rizik byl 0,37 (p<0,001).*

V klinické studii fáze III u pacientů, kteří absolvovali přinejmenším jednu předchozí linii léčby mnohočetného myelomu, byl medián doby do progrese choroby (TTP) 60,1 týdnů u pacientů léčených kombinací lenalidomid/dexamethazon oproti 20,1 týdnům u pacientů léčených kombinací placebo/dexamethazon. Medián doby přežití bez progrese byl 48,1 týdnů u pacientů léčených kombinací lenalidomid/dexamethazon oproti 20,0 týdnům u pacientů léčených kombinací placebo/dexamethazon.*

V klinické studii fáze III (MDS-004) u pacientů s myelodysplastickým syndromem dosáhl významně větší podíl pacientů, kteří užívali lenalidomid v dávce 10 mg, primárního cílového parametru transfúzní nezávislosti (>182 dní) ve srovnání s těmi, kteří užívali placebo (55,1 % vs. 6 %). Medián doby dosažení transfuzní nezávislosti u pacientů, kteří užívali lenalidomid v dávce 10 mg, byl 4,6 týdnů. Medián trvání nezávislosti na transfuzích nebyl dosažen v žádném léčebném rameni, ale u pacientů užívajících lenalidomid by měl překročit 2 roky. Medián zvýšení hemoglobinu (Hgb) oproti výchozí hodnotě činil ve skupině léčené 10 mg lenalidomidu 6,4 g/dl.*

Ve studii fáze II s lenalidomidem (N = 170) opoti monoterapii chlorambucilem, cytarabinem, rituximabem, fludarabinem nebo gemcitabinem zvolené zkoušejícím (N=84) u pacientů s lymfomem z plášťových buněk (MCL), kteří byli refrakterní k poslednímu režimu nebo kteří prodělali jeden až tři relapsy (studie MCL-002). Medián PFS býl významně lepší u lenalidomidu oproti léku zvolenému zkoušejícím ((37,6 versus 22,7 týdnů; HR = 0.61, p = 0.004).*

*) text podle SPC

- Revlimid je v monoterapii indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk.
  A ZÁROVEŇ

- Revlimid je v kombinované terapii indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci
  A ZÁROVEŇ

- Revlimid je v kombinaci s dexamethazonem indikován k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí linii léčby.
  A ZÁROVEŇ

- Revlimid je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzní léčbě u pacientů s myelodysplastickým syndromem nízkého nebo středního rizika I. stupně s cytogenetickou abnormalitou izolované delece 5q v případech, kdy jsou ostatní léčebné možnosti nedostatečné nebo neadekvátní.
  A ZÁROVEŇ

- Revlimid je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL).

- Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Studie embryofetálního vývoje byla provedena na opicích, kterým byl podáván lenalidomid v dávkách až do 4 mg/kg denně. Zjištění z této studie ukazují, že lenalidomid způsobuje těžké a život ohrožující vady (zkrácené končetiny, ohnuté prsty, zápěstí a/nebo ocas, nadpočetné nebo absentující prsty) u potomků samic opic, které dostávaly lék během březosti. Ve stejné studii thalidomid způsoboval podobné typy vad. Pokud by byl Revlimid užíván v těhotenství, lze očekávat teratogenní účinky. Proto je Revlimid kontraindikován během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (PPP) popsané v této brožuře.

- Všichni muži a všechny ženy, které mohou otěhotnět, musí absolvovat před zahájením léčby konzultaci s lékařem o nutnosti zamezení početí (kontrolní seznamy pro poradenství jsou dodávány s touto brožurou).

- Pacienti musí být způsobilí dodržovat požadavky bezpečného používání přípravku Revlimid.

- Pacienti musí obdržet příslušnou brožuru pro pacienty a průkazku pacienta.

- V zemích Evropské unie probíhá prospektivní neintervenční poregistrační studie hodnotící bezpečnost a používání léčivého přípravku Revlimid v běžné klinické praxi v léčbě pacientů s myelodysplastickým syndromem.

Rady ohledně bezpečnosti pro pacienty

1. Myelosuprese

- Hlavními toxicitami limitujícími dávky lenalidomidu jsou neutropenie a trombocytopenie.

Před léčbou je proto třeba stanovit úplný krevní obraz, včetně počtu bílých krvinek a diferenciálního rozpočtu, počtu trombocytů, množství hemoglobinu a hematokrit. Tyto testy je třeba opakovat 1x týdně během prvních 8 týdnů léčby a dále jednou měsíčně, z důvodu sledování cytopenií. U pacientů s lymfomem z plášťových buněk má být režim sledování každé 2 týdny ve 3. a 4. cyklu a následně na začátku každého cyklu. Může být nutné snížit dávku. V případě neutropenie by měl lékař zvážit použití růstových faktorů k léčbě pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby bezodkladně hlásili případy výskytu febrilií. Při současném podávání lenalidomidu s ostatními myelosupresivy je třeba postupovat opatrně.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu

- Mezi nežádoucí účinky ve studii CALGB 100104 patřily příhody následující po podání vysoké dávky melfalanu a ASCT (HDM/ASCT), jakož i příhody z období udržovací léčby. Druhá analýza odhalila příhody, k nimž došlo po zahájení udržovací léčby. Ve studii IFM 2005–02 byly nežádoucí účinky pouze z období udržovací léčby.
- Ve 2 studiích hodnotících užívání udržovací dávky lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu celkově zaznamenána neutropenie 4. stupně ve vyšší míře v porovnání s placebem v udržovací léčbě (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104, respektive 16,4 % vs. 0,7 % ve studii IFM 2005–02). Nežádoucí účinky související s léčbou v podobě neutropenie, které vedly k ukončení léčby lenalidomidem, byly hlášeny u 2,2 % pacientů ve studii CALGB 100104 a 2,4 % pacientů ve studii IFM 2005-02. V obou studiích byla febrilní neutropenie 4. stupně hlášena s obdobnou četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104, respektive 0,3 % vs. 0 % ve studii IFM 2005-02). Pacienty je třeba poučit, aby bezodkladně hlásili případy výskytu zvýšené tělesné teploty, může být potřebné přerušení léčby a/nebo snížení dávky.
- Ve studiích hodnotících udržovací dávku lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla trombocytopenie 3. a 4. stupně hlášena s vyšší četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104, respektive 13,0 % vs. 2,9 % ve studii IFM 2005-02). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky krvácení, včetně petechií a epistaxe, zvláště u pacientů, kterým se souběžně podává medikace, která je schopna vyvolat krvácení.

Nově diagnostikovaní pacienti s mnohočetným myelomem, užívající lenalidomid v kombinaci s nízkou dávkou dexamethazonu

- Kombinace lenalidomidu s nízkou dávkou dexamethazonu u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem je spojena se sníženým výskytem neutropenie 4. stupně (8,5 % u Rd a Rd18 ve srovnání s 15 % u MPT). Febrilní neutropenie 4. stupně byla pozorována vzácně (0,6 % ve srovnání s 0,7 % u MPT).

- Kombinace lenalidomidu s nízkou dávkou dexamethazonu u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem je spojena se sníženým výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (8,1 % u Rd a Rd18 ve srovnání s 11 % u MPT).

Nově diagnostikovaní pacienti s mnohočetným myelomem, užívající lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem

- Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem je spojena se zvýšeným výskytem neutropenie 4. stupně (34,1 % u MPR+R/MPR+p ve srovnání se 7,8 % u MPp+p). Byl pozorován zvýšený výskyt febrilní neutropenie 4. stupně (1,7 % u MPR+R/MPR+p ve srovnání s 0,0 % u MPp+p).

- Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (40,4 % u pacientů užívajících MPR+R/MPR+p ve srovnání s 13,7 % u pacientů užívajících MPp+p).

Mnohočetný myelom s nejméně jednou předchozí linií léčby

- Kombinace lenalidomidu s dexamethazonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s výskytem neutropenie 4. stupně u 5,1 % pacientů ve srovnání s 0,6 % pacientů užívajících kombinaci placebo/dexamethazon. Případy febrilní neutropenie 4. stupně byly pozorovány jen vzácně, u 0,6 % pacientů užívajících kombinaci lenalidomid/dexamethazon ve srovnání s 0,0 % pacientů užívajících kombinaci placebo/dexamethazon.

- Kombinace lenalidomidu s dexamethazonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (9,9 % resp. 1,4 % u pacientů, kteří užívali kombinaci lenalidomid/dexamethazon, oproti 2,3 % a 0,0 % ve skupině pacientů, kteří užívali kombinaci placebo/dexamethazon).

Myelodysplastické syndromy

- U pacientů s myelodysplastickými syndromy je lenalidomid spojován s vyšším výskytem neutropenie 3. a 4. stupně (74,6 % pacientů, kteří užívali lenalidomid, ve srovnání se 14,9 % pacientů užívajících placebo ve studii fáze III). Epizody febrilní neutropenie 3. a 4. stupně byly pozorovány u 2,2 % pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 0,0 % pacientů užívajících placebo. Lenalidomid je spojen s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (37 % pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání se 1,5 % pacientů užívajících placebo ve studii fáze III).

Pacienti s lymfomem z plášťových buněk

- U pacientů s lymfomem z plášťových buněk je léčba lenalidomidem spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. nebo 4. stupně (43,7 % u pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 33,7 % u pacientů z kontrolního ramene ve studii fáze II). Epizody febrilní neutropenie 3. nebo 4. stupně byly pozorovány u 6,0 % pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 2,4 % u pacientů z kontrolního ramene.

1.1 Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

1.1.1 Udržovací léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT).

- Podávání udržovací dávky lenalidomidu se má zahájit až po patřičné stabilizaci hematologických parametrů po ASCT u pacientů bez průkazné progrese. Léčba lenalidomidem nesmí začít, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1,0 × 10^9/l, a/nebo počet trombocytů je < 75 × 10^9/l.
- Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně průběžně (v 1. až 28. Den opakovaných 28denních cyklů) podávaná až do progrese onemocnění nebo intolerance. Po 3 cyklech podávání udržovací dávky lenalidomidu může být dávka, pokud je tolerována, zvýšena na 15 mg perorálně jednou denně.

Kroky při snižování dávky

Toxicita	Počáteční dávky (10 mg)	Pokud je dávka zvýšena (15 mg)[a]
Dávková hladina – 1	5 mg	10 mg
Dávková hladina – 2	5 mg (v 1. až 21. den každých 28 dní)	5 mg
Dávková hladina – 3	Neuplatňuje se	5 mg (v 1. až 21. den každých 28 dní)
	Nepodávejte dávku nižší než 5 mg (v 1. až 21. den každých 28 dní)	

[a] Po 3 cyklech podávání udržovací dávky lenalidomidu může být dávka, pokud je tolerována, zvýšena na 15 mg perorálně jednou denně.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
klesne na < 30 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 30 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině – 1 jednou denně
při každém následném poklesu na 30 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
při vzestupu ≥ 30 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů	Doporučená léčba[a]
klesne na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
při vzestupu ≥ 0,5 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině – 1 jednou denně
při každém následném poklesu na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
při vzestupu ≥ 0,5 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně

[a] Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udržte dávkovou hladinu lenalidomidu.

1.1.2 Lenalidomid v kombinaci s dexamethazonem do progrese onemocnění u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty transplantace

- Léčba lenalidomidem nesmí začít, pokud je počet neutrofilů (ANC) < 1,0 × 10^9/l a/nebo počet trombocytů < 50 × 10^9/l.
- Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka nízké dávky dexamethazonu je 40 mg perorálně jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Pacienti mohou pokračovat v léčbě kombinací lenalidomidu a dexamethazonu do progrese choroby nebo do výskytu intolerance.

Kroky při snižování dávky

	Lenalidomid[a]	**Dexametason[a]**
Počáteční dávka	25 mg	40 mg
Dávková hladina – 1	20 mg	20 mg
Dávková hladina – 2	15 mg	12 mg
Dávková hladina – 3	10 mg	8 mg
Dávková hladina – 4	5 mg	4 mg
Dávková hladina – 5	2,5 mg	Neuplatňuje se

[a] Snižování dávky obou přípravků může probíhat nezávisle na sobě

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	**Doporučená dávka**
klesne na < 25 × 10^9/l	Přerušení dávkování lenalidomidu pro zbytek cyklu[a]
vrátí se na ≥ 50 × 10^9/l	Snížení o jednu dávkovou hladinu při pokračování v dalším cyklu

[a] Pokud po 15. dni cyklu nastane toxicita limitující dávku (DLT), bude dávkování lenalidomidu přerušeno minimálně po zbytek stávajícího 28denního cyklu.

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů	**Doporučená dávka**
poprvé klesne na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 1 × 10^9/l, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity úměrné dávce jiné než neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem při počáteční dávce jednou denně
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity úměrné dávce jiné než neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině 1 jednou denně
při každém následném poklesu na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně

- V případě hematologické toxicity může být dávka lenalidomidu znovu nastavena na nejbližší vyšší dávkovou hladinu (až na počáteční dávku), pokud došlo ke zlepšení funkce kostní dřeně (žádná hematologická toxicita po dobu alespoň 2 po sobě následujících cyklů: ANC ≥1,5 × 10^9/l s počtem trombocytů ≥ 100 × 10^9/l na začátku nového cyklu).

1.1.3 Lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem následovaný udržovací monoterapií u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty transplantace

- Léčba lenalidomidem se nesmí zahájit, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1,5 × 10^9/l a/nebo počet trombocytů < 75 × 10^9/l.
- Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů po dobu až 9 cyklů, melfalan 0,18 mg/kg 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů, prednison 2 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů. Pacienti, kteří dokončí 9 cyklů nebo kteří nejsou schopni dokončit kombinovanou léčbu v důsledku intolerance, jsou léčeni pouze lenalidomidem v dávce 10 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až do progrese choroby.

Kroky při snižování dávky

	Lenalidomid	Melfalan	Prednison
Počáteční dávka	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dávková hladina – 1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dávková hladina – 2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dávková hladina – 3	2,5 mg	nepoužije se	0,25 mg/kg

[a] Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udržte dávkovou hladinu lenalidomidu.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučená dávka
klesne na < 25 × 10^9/l	Přerušení dávkování lenalidomidu
vrátí se na ≥ 25 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem a melfalanem při dávkové hladině –1
při každém následném poklesu pod 30 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 30 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina – 2 nebo – 3) jednou denně

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů	Doporučená dávka
poprvé klesne na < 0,5 × 10^9/l[a]	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračování léčby lenalidomidem při počáteční dávce jednou denně
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l pokud jsou pozorovány hematologické toxicity úměrné dávce jiné než neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině –1 jednou denně
při každém následném poklesu na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem při další nižší dávkové hladině jednou denně.

[a] Pokud pacient nedostával G-CSF terapii, zahajte tuto G-CSF terapii. V 1. den dalšího cyklu pokračujte dle potřeby s G-CSF a udržte dávku lenalidomidu, pokud byla neutropenia jedinou DLT. V opačném případě snižte dávku o jednu dávkovou hladinu na začátku dalšího cyklu

1.2 Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí linií léčby

- Léčbu lenalidomidem nelze zahájit, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) < 1,0 × 10^9/l a/nebo počet trombocytů < 75 × 10^9/l nebo pokud je v důsledku infiltrace kostní dřeně plazmatickými buňkami počet trombocytů < 30 × 10^9/l.

- Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu. Doporučená dávka dexamethazonu je 40 mg perorálně jednou denně 1.–4., 9.–12. a 17.–20. den každého 28denního cyklu v prvních 4 léčebných cyklech a poté 40 mg jednou denně 1.–4. den každých 28 dní. Dávkování je třeba udržovat nebo upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů. Předepisující lékaři by měli důkladně vyhodnotit, jaká dávka dexamethazonu se použije, přičemž by měli brát v úvahu zdravotní stav a stav nemoci pacienta.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	25 mg
Dávková hladina – 1	15 mg
Dávková hladina – 2	10 mg
Dávková hladina – 3	5 mg

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	**Doporučená dávka**
poprvé klesne na < 30 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 30 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině –1
při každém následném poklesu pod 30 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 30 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –2 nebo –3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů	**Doporučená dávka**
poprvé klesne na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l (když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou)	Pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l (když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie)	Pokračování léčby lenalidomidem v dávkové hladině –1 jednou denně
při každém následném poklesu pod < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –1, –2 nebo –3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

1.3 Myelodysplastické syndromy

- Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) < 0,5 × 10^9/l a/nebo počet trombocytů < 25 × 10^9/l.

- Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den v opakovaných 28denních cyklech.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	10 mg jednou denně v 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 1	5,0 mg jednou denně v 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 2	2,5 mg jednou denně v 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 3	2,5 mg obden v 1. až 28. den každého 28denního cyklu

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučená dávka
klesne na < 25 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 25 × 10^9/l – < 50 × 10^9/l, a to nejméně 2krát za ≥ 7 dní nebo pokud se počet trombocytů kdykoli vrátí na ≥ 50 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –1, –2 nebo –3)

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů	Doporučená dávka
klesne na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 0,5 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –1, –2 nebo –3)

Ukončení léčby lenalidomidem
U pacientů, u kterých nebylo dosaženo alespoň mírné erytroidní odpovědi během 4 měsíců od zahájení léčby, což se projevuje poklesem potřeby transfuze o 50 % nebo u netransfundovaných zvýšením hemoglobinu o 1 g/dl, má být léčba lenalidomidem ukončena.

1.4 Lymfom z plášťových buněk

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	25 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 1	20 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 2	15 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 3	10 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 4	5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina – 5	2,5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu[a] 5 mg obden 1. až 21. den každého 28denního cyklu

[a] V zemích, kde je 2,5mg tobolka dostupná.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučená dávka
klesne na < 50 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření úplného krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na ≥ 60 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –1)
při každém následném poklesu pod 50 ×10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření úplného krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na ≥ 60 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –2, –3, –4 nebo –5). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než –5.

Neutropenie

Pokud počet neutrofilů	Doporučená dávka
klesne na < 1 × 10^9/l po dobu minimálně 7 dní nebo klesne na < 1 × 10^9/l a je doprovázen horečkou (tělesná teplota ≥ 38,5 °C) nebo klesne na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření úplného krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na ≥ 1 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –1)
při každém následném poklesu pod 1 × 10^9/l nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na < 1 × 10^9/l a je doprovázen horečkou (tělesná teplota ≥ 38,5°C) nebo klesne na < 0,5 × 10^9/l	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na ≥ 1 × 10^9/l	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina –2, –3, – 4 nebo – 5). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než –5.

2. Doporučené úpravy dávky u jiných toxicit

- V případě jiných toxicit 3. nebo 4. stupně, u kterých se předpokládá souvislost s lenalidomidem, je třeba přerušit léčbu a po návratu toxicity na ≤ 2. stupeň lze léčbu dle uvážení lékaře znovu obnovit a to v nejbližší nižší dávkové hladině.

- Přerušení nebo ukončení léčby lenalidomidem je třeba zvážit v případě kožní vyrážky 2. nebo 3. stupně. Lenalidomid musí být vysazen v případě angioedému, vyrážky 4. stupně, exfoliativní či bulózní vyrážky nebo v případě podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a léčba nesmí být při ukončení z důvodu výskytu těchto reakcí znovu obnovena.

3. Žilní a tepenná tromboembolie

- U pacientů s mnohočetným myelomem je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethazonem spojena se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie) a byla zaznamenána v menší míře s lenalidomidem v kombinované terapii s melfalanem a prednisonem.

- U pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy a lymfomem z plášťových buněk byla monoterapie lenalidomidem spojena s nižším rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie), než u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinované terapii.

- U pacientů s mnohočetným myelomem je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethasonem spojena se zvýšeným rizikem tepenné tromboembolie (především infarktu myokardu a cerebrovaskulární příhody) a byla zaznamenána v menší míře s lenalidomidem v kombinované terapii s melfalanem a prednisonem. Riziko tepenné tromboembolie je nižší u pacientů s mnohočetným myelomem léčených monoterapií lenalidomidem než u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinované terapii.

- Mají být přijata všechna možná opatření ke snížení rizikových faktorů vzniku tromboembolických příhod (např. přerušení kouření, kompenzace hypertenze a hyperlipidemie). Pacienti se známými rizikovými faktory tromboembolie včetně předchozí trombózy mají být důkladně monitorováni.

- Současné podávání přípravků podporujících erytropoezu či předchozí tromboembolické příhody v anamnéze mohou také zvyšovat riziko tromboembolie u těchto pacientů. Přípravky podporující erytropoezu či jiné přípravky, které mohou zvýšit riziko trombózy (například hormonální substituční terapie), je proto třeba používat u pacientů s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid s dexamethasonem se zvýšenou opatrností. Při koncentraci hemoglobinu vyšší než 12 g/dl má být používání přípravků podporujících erytropoezu přerušeno.

- Doporučuje se profylaktické podávání antitrombotik, a to zvláště u pacientů s dalšími rizikovými trombofilními faktory. O profylaktickém nasazení konkrétního typu antitrombotik by mělo být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení výskytu základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů.

- Pokud se u pacienta vyskytne jakákoli tromboembolická příhoda, musí být léčba lenalidomidem přerušena a musí být započata standardní antikoagulační terapie. Poté, co je pacient antikoagulační léčbou stabilizován a veškeré komplikace tromboembolické příhody jsou pod kontrolou, může být léčba znovu obnovena v původním dávkování na základě vyhodnocení přínosu a rizika. V průběhu léčby lenalidomidem má pacient pokračovat v antikoagulační terapii.

- Pacientům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky tromboembolie. Je třeba poučit pacienty, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky jako dušnost, bolest na prsou a otok horních či dolních končetin.

4. Pacienti se selháním ledvin

- Lenalidomid je vylučován primárně ledvinami. Proto je třeba při volbě dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin postupovat opatrně a v průběhu léčby je doporučeno sledovat funkci ledvin.

- U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin a mnohočetným myelomem nebo myelodysplastickými syndromy není potřeba dávku upravovat. Následující úpravy dávky jsou doporučeny při zahájení léčby a po celou dobu léčby pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin. Nejsou k dispozici žádné zkušenosti ze studií fáze III s konečným stadiem onemocnění ledvin (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžadující dialýzu).

4.1 Mnohočetný myelom

Funkce ledvin (clearance kreatininu – CLcr)	**Úprava dávky (1. až 21. den každého 28denního cyklu)**
Středně těžká porucha funkce ledvin (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg jednou denně[1]
Těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min, nevyžadující dialýzu)	7,5 mg jednou denně[2] 15 mg obden
Konečné stádium onemocnění ledvin (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžadující dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.

[1] Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient na léčbu nereaguje a léčbu toleruje.
[2] V zemích, kde je dostupná tobolka o síle 7,5 mg.

Po zahájení léčby lenalidomidem lze u pacientů s poruchou funkce ledvin následně upravovat dávky lenalidomidu podle toho, jak pacient léčbu individuálně toleruje, jak je popsáno výše.

4.2 Myelodysplastické syndromy

Funkce ledvin (CLcr)	**Úprava dávky**	
Středně těžká porucha funkce ledvin (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	Počáteční dávka	5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina –1*	2,5 mg jednou denně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina –2*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
Těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 mL/min, nevyžaduje dialýzu)	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina –1*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina –2*	2,5 mg dvakrát týdně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, vyžaduje dialýzu) Ve dnech, kdy je prováděna dialýza, je třeba dávku podávat až po dialýze.	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina –1*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina –2*	2,5 mg dvakrát týdně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)

* Doporučené kroky při snižování dávky během léčby a jejího opětovného zahájení, k léčbě neutropenie nebo trombocytopenie 3. nebo 4. stupně nebo jiné toxicity 3. nebo 4. stupně vyhodnocené jako spojené s lenalidomidem, jak je popsáno výše.

4.3 Lymfom z plášťových buněk

Funkce ledvin (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
Středně těžká porucha funkce ledvin (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg jednou denně[1]
Těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min, nevyžadující dialýzu)	7,5 mg jednou denně[2] 15 mg obden
Konečné stádium onemocnění ledvin (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžadující dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.

[1] Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient na léčbu nereaguje a léčbu toleruje.
[2] V zemích, kde je dostupná tobolka o síle 7,5 mg.

Po zahájení léčby lenalidomidem má být následující úprava dávky lenalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin založena na toleranci léčby individuálního pacienta, jak je popsáno výše.

5. Poškození jater

Analýzy farmakokinetiky populací zahrnovaly pacienty s mírným poškozením funkce jater (N = 16, celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x horní hranice normálu nebo AST > horní hranice normálu) a naznačují, že mírné poškození funkce jater neovlivňuje clearance lenalidomidu (expozici v plazmě). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů se středně závažným až závažným poškozením funkce jater.

Lenalidomid nebyl hodnocen u pacientů s poškozením funkce jater a proto nejsou žádná specifická doporučení týkající se dávky.

6. Periferní neuropatie

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu, o němž je známo, že způsobuje těžkou periferní neuropatii. Při dlouhodobém užívání lenalidomidu v rámci léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu nebyl pozorován vyšší výskyt periferní neuropatie.

7. Reakce vzplanutí tumoru

Reakce vzplanutí tumoru (tumour flare reaction, TFR) byly obvykle pozorovány u pacientů s chronickou lymfatickou leukemií (CLL) a méně často u pacientů s lymfomy, kteří byli léčeni lenalidomidem. Riziko vzniku TFR je u pacientů s vysokým nádorovým zatížením před započetím léčby. K zahájení léčby lenalidomidem se má u těchto pacientů přistupovat s opatrností. Tyto pacienty je potřeba pozorně sledovat a přijmout příslušná opatření.
V léčbě lenalidomidem lze pokračovat u pacientů s reakcí vzplanutí tumoru (tumor flare reaction, TFR) 1. nebo 2. stupně bez přerušení nebo úprav, podle uvážení lékaře. U pacientů s TRF 3. nebo 4. stupně se má pozastavit léčba lenalidomidem, dokud TFR nedosáhne ≤ 1. stupně, a léčba pacientů může být vedena symptomaticky podle pokynů pro léčbu TRF 1. a 2. Stupně.

8. Alergické reakce

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy alergických reakcí/hypersenzitivních reakcí. Pacienti, u kterých se dříve objevila alergická reakce při léčbě thalidomidem, mají být pečlivě sledováni, protože v literatuře již byly popsány případy zkřížených reakcí mezi lenalidomidem a thalidomidem.

9. Závažné kožní reakce

Byly hlášeny případy Stevens-Johnson syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Lenalidomid se musí přestat podávat při exfoliativní nebo bulózní vyrážce nebo pokud existuje podezření na SJS nebo TEN a neměl by se začít znovu podávat při vysazení z těchto důvodů. Při výskytu jiných forem kožních reakcí, v závislosti na jejich závažnosti, je třeba zvážit přechodné nebo trvalé vysazení lenalidomidu. Pacientům s těžkou vyrážkou spojenou s léčbou thalidomidem v anamnéze by neměl být lenalidomid podáván.

10. Další primární malignity

V klinických studiích u dříve léčených pacientů s mnohočetných myelomem léčených kombinací lenalidomid/dexamethason byl pozorován nárůst dalších primárních malignit (second primary malignancies, SPM) (3,98 na 100 pacientoroků) ve srovnání s kontrolními skupinami (1,38 na 100 pacientoroků). Neinvazivní další primární malignity zahrnují bazocelulární nebo spinocelulární karcinom kůže (basal cell carcinoma – BCC a squamous cell carcinoma – SCC). Většina invazivních SPM byly solidní maligní tumory.

V klinických studiích pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci, byl pozorován 4,9násobně zvýšený výskyt hematologických SPM (případy AML, MDS) u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem až do progrese (1,75 na 100 pacientoroků) v porovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,36 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid (9 cyklů) v kombinaci s melfalanem a prednisonem bylo pozorováno 2,12násobné zvýšení výskytu SPM solidních tumorů (1,57 na 100 pacientoroků) ve srovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,74 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progrese nebo po dobu 18 měsíců nebyl výskyt hematologických SPM (0,16 na 100 pacientoroků) zvýšen v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (0,79 na 100 pacientoroků).

U pacientů , kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progrese nebo po dobu 18 měsíců (1,58 na 100 pacientoroků) bylo zaznamenáno 1,3násobné zvýšení výskytu SPM solidních tumorů, v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (1,19 na 100 pacientoroků).

Zvýšené riziko dalších primárních malignit spojených s lenalidomidem je relevantní také v kontextu NDMM po transplantaci kmenových buněk. Přestože toto riziko není dosud plně popsáno, je třeba je mít na paměti při zvažování a používání přípravku Revlimid u těchto pacientů.

Četnost výskytu hematologických malignit, nejvýznamněji AML, MDS a malignit B-buněk (včetně Hodgkinova lymfomu), byla 1,31 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající lenalidomid a 0,58 na 100 pacientroků pro skupiny užívající placebo (1,02 na 100 pacientoroků u pacientů vystavených lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientoroků u pacientů nevystavených lenalidomidu po ASCT). Četnost výskytu solidních nádorů SPM byla 1,36 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající lenalidomid a 1,05 na 100 pacientroků pro skupiny užívající placebo (1,26 na 100 pacientoroků u pacientů vystavených lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientoroků u pacientů nevystavených lenalidomidu po ASCT).

Před zahájením léčby lenalidomidem buď v kombinaci s melfalanem nebo okamžitě po podání vysoké dávky melfalanu a ASCT je nutné vzít v úvahu riziko výskytu hematologických SPM. Lékař by měl pacienta pečlivě vyšetřit před léčbou a v jejím průběhu za použití standardního screeningu na odhalení SPM a zahájit léčbu podle indikace.

11. Progrese do akutní myeloidní leukémie u MDS s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně

Výchozí proměnné, včetně komplexní cytogenetiky, jsou spojeny s progresí do AML u pacientů, kteří jsou závislí na transfuzích a mají abnormalitu delece 5q. V kombinované analýze dvou klinických hodnocení přípravku Revlimid u pacientů s myelodysplastickým syndromem nízkého nebo středního rizika I. stupně měli pacienti s komplexní cytogenetikou nejvyšší odhadované 2leté kumulativní riziko progrese do AML (38,6 %). Odhadovaný 2letý výskyt progrese do AML u pacientů s izolovanou delecí 5q byl 13,8 % ve srovnání se 17,3 % u pacientů s delecí 5q a jednou další cytogenetickou abnormalitou.

V důsledku výše uvedeného není znám poměr přínosů a rizik přípravku Revlimid u MDS, souvisejícího s delecí 5q a komplexní cytogenetikou.

Mutace TP53 je přítomna u 20 až 25 % pacientů s nižším rizikem MDS s delecí 5q a je spojena s vyšším rizikem progrese do akutní myeloidní leukémie (AML). V post-hoc analýze údajů z klinického hodnocení přípravku Revlimid u pacientů s myelodysplastickým syndromem nízkého nebo středního rizika I. stupně (MDS-004) byl odhadovaný 2letý výskyt progrese do AML 27,5 % u pacientů s IHC-p53 pozitivitou (1% hraniční hladina silného barvení jádra, za použití imunohistochemického vyhodnocení proteinu p53 jako náhradního parametru pro stav mutace TP53) a 3,6 % u pacientů s IHC-p53 negativitou (p = 0,0038).

Progrese do jiných malignit u lymfomu z plášťových buněk
U lymfomu z plášťových buněk existují potenciální rizika progrese do AML, B-buněčné malignity a nemelanomových kožních nádorů (NMSC).

12. Infekce s nebo bez neutropenie

Pacienti s mnohočetným myelomem jsou náchylní ke vzniku infekce včetně pneumonie. U lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byl zaznamenán vyšší výskyt infekcí než v kombinaci s MPT u pacientů s NDMM, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci, a s udržovací léčbou lenalidomidem ve srovnání s placebem u pacientů, kteří podstoupili ASCT. V souvislosti s neutropenií byly zaznamenány infekce ≥ 3. stupně u méně než třetiny pacientů. Pacienti se známými rizikovými faktory v souvislosti s infekcemi musí být pečlivě monitorováni. Všichni pacienti musejí být poučeni, aby neodkladně vyhledali lékařskou péči při prvních známkách infekce (např. kašel, horečka atd.) a tím umožnili včasné řešení za účelem snížení závažnosti.

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy virové reaktivace, včetně závažných případů reaktivace viru způsobujícího herpes zoster nebo viru hepatitidy B (hepatitis B virus, HBV).

Některé případy virové reaktivace měly fatální následky.

Některé případy reaktivace viru způsobujícího herpes zoster vedly k diseminovanému onemocnění herpes zoster, herpetické meningitidě nebo očnímu onemocnění herpes zoster. Tyto případy vyžadovaly dočasné pozastavení nebo permanentní ukončení léčby lenalidomidem a adekvátní antivirovou léčbu.

Reaktivace HBV byla hlášena vzácně u pacientů, kteří byli dříve infikováni HBV, léčených lenalidomidem. Některé z těchto případů progredovaly do akutního selhání jater, což vedlo k ukončení léčby lenalidomidem a adekvátní antivirové léčbě. Před zahájením léčby lenalidomidem se má určit stav HBV. U pacientů, jejichž vyšetření je pozitivní na infekci HBV, se doporučuje konzultace s odborníkem na léčbu hepatitidy B. Pokud se lenalidomid používá u pacientů, kteří byli dříve infikováni HBV, včetně pacientů, kteří jsou anti-HBc pozitivní, ale HBsAG negativní, je třeba dbát opatrnosti. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků aktivní infekce HBV v průběhu terapie.

13. Poruchy funkce jater

- U pacientů léčených lenalidomidem v rámci kombinované terapie byla hlášena selhání jater, včetně fatálních případů: akutní selhání jater, toxická hepatitida, cytolytická hepatitida, cholestatická hepatitida a smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida. Mechanismy závažné, lékem vyvolané hepatotoxicity zůstávají neznámé, ačkoli v některých případech lze za rizikové faktory považovat přetrvávající virové onemocnění jater, zvýšenou výchozí hladinu jaterních enzymů a možná také léčbu antibiotiky. Často byly hlášeny abnormální výsledky jaterních testů, které byly obvykle asymptomatické a po přerušení užívání reverzibilní. Jakmile se parametry vrátí na výchozí úroveň, je možné zvážit léčbu nižší dávkou.

- Lenalidomid se vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin je důležitá úprava dávky, aby se předešlo plazmatickým hladinám, které mohou zvyšovat riziko závažnějších hematologických nežádoucích účinků nebo hepatotoxicity. Doporučuje se sledovat jaterní funkce, především při souběžné virové hepatitidě nebo v případě jejího výskytu v anamnéze, nebo při podávání lenalidomidu v kombinaci s léčivými přípravky, u nichž je známa souvislost s dysfunkcí jater.

14. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se prášek lenalidomidu dostane do kontaktu s pokožkou, je nutné pokožku okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Pokud se lenalidomid dostane do kontaktu se sliznicemi, je nutné postižená místa důkladně opláchnout vodou.

- Pacienti musí být poučeni, aby nikdy Revlimid nedávali jiným osobám a aby nepoužité tobolky vrátili na konci léčby lékárníkovi.

15. Dárcovství krve

Pacienti nesmí darovat krev během léčby přípravkem Revlimid a ještě 7 dní po jejím ukončení.

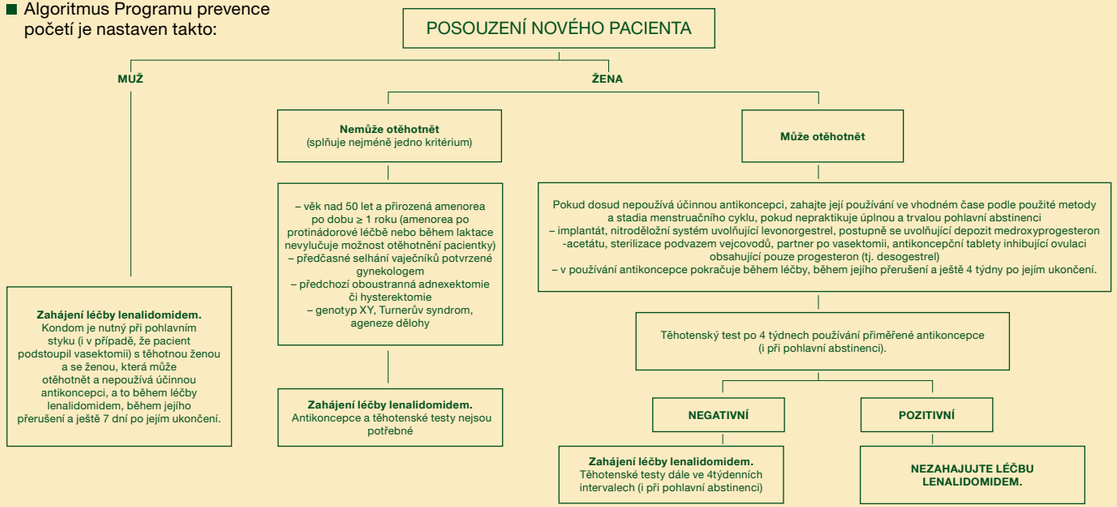
Pokyny a podrobnosti o nařízení při předepisování Revlimidu

Program prevence početí

- Revlimid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka. Revlimid způsoboval u opic deformace podobné deformacím popsaným u thalidomidu. Pokud je Revlimid užíván během těhotenství, lze očekávat možné teratogenní účinky léčby.

- Revlimid je proto během těhotenství kontraindikován. Je také kontraindikován u žen, které mohou otěhotnět, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí.

- Algoritmus Programu prevence početí je nastaven takto:



Definované skupiny žen, které nemohou otěhotnět

- Za ženy, které nemohou otěhotnět, jsou považovány následující skupiny:
  – věk ≥ 50 let a přirozená amenorea po dobu ≥ 1 roku*,
  – předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem,
  – předchozí oboustranná adnexektomie či hysterektomie,
  – genotyp XY, Turnerův syndrom, ageneze dělohy.

* Amenorea po protinádorové terapii nebo během laktace nevylučuje možnost otěhotnění pacientky.

Pokud není jisté, jestli pacientka splňuje kritéria pro ženy, které nemohou otěhotnět, doporučuje se provedení gynekologického vyšetření před zahájením léčby.

Bezpečnostní upozornění pro ženy, které mohou otěhotnět

- Vzhledem k očekávanému teratogennímu účinku přípravku Revlimid je nutno předejít expozici plodu tomuto přípravku.

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí, a to i když mají amenoreu:
  – používat alespoň jednu účinnou metodu antikoncepce již 4 týdny před zahájením léčby, během ní a ještě 4 týdny po jejím ukončení, a dokonce i v případě přerušení léčby
  – zavázat se k absolutní a trvalé pohlavní abstinenci.

A ZÁROVEŇ

- Pod lékařským dozorem vykázat negativní těhotenský test (s minimální citlivostí 25 IU/ml) po 4 týdnech praktikování dané antikoncepce, dále ve 4 týdenních intervalech, během ní (včetně přerušení léčby) a ještě 4 týdny po jejím ukončení (pokud nebude potvrzena sterilizace podvazem vejcovodů). Těhotenský test je nutné provádět u všech žen, které mohou otěhotnět, přestože potvrdí absolutní a trvalou pohlavní abstinenci. Vyšetření na těhotenství se provádí metodou stanovení hladiny HCG z odběru periferní krve.

- Pacientky je třeba poučit, aby o léčbě přípravkem Revlimid informovaly svého lékaře, který jim předepisuje antikoncepci.

- Pacientky je třeba poučit, aby Vás informovaly v případě, že je nutná změna antikoncepční metody nebo že přestaly antikoncepci používat.

Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odkázána k vyškolenému zdravotníkovi, který jí s výběrem antikoncepční metody poradí, aby mohla být antikoncepce nasazena.

Vhodnými metodami antikoncepce jsou například:

– implantát
– nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel
– postupně se uvolňující depozit medroxyprogesteron-acetátu
– sterilizace podvazem vejcovodů
– pohlavní styk pouze s mužem po vasektomii; vasektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy semene
– antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel)

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid a dexamethazon a v menší míře i u pacientek s myelodysplastickými syndromy užívajícími lenalidomid v monoterapii se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje. Pokud pacientka v současnosti používá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na některou z účinných antikoncepčních metod uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce. Účinnost steroidních antikoncepčních přípravků může být během současného podávání dexamethasonu snížena.

Implantáty a nitroděložní tělíska uvolňující levonorgestrel jsou spojeny se zvýšeným rizikem infekce v době zavedení a nepravidelného vaginálního krvácení. Je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik, zvláště u pacientek s neutropenií.

Nitroděložní tělíska uvolňující měď se obecně nedoporučují vzhledem k potenciálnímu riziku infekce v době zavedení a nadměrné ztrátě menstruační krve, která může způsobit komplikace u pacientek trpících neutropenií či trombocytopenií.

- Pacientku informujte, že pokud během užívání Revlimidu dojde k otěhotnění, musí ihned zastavit léčbu a informovat lékaře.

Bezpečnostní upozornění pro muže

- Vzhledem k očekávanému teratogennímu účinku Revlimidu je nutno předejít expozici plodu tomuto přípravku.

- Revlimid je přítomen ve spermatu. Všichni mužští pacienti musí proto používat kondom po celou dobu léčby, během jejího přerušení a ještě 7 dní po jejím ukončení v případě, že je jejich partnerka těhotná nebo u ní nelze možnost otěhotnění vyloučit a pokud nepoužívá účinnou antikoncepci, a to dokonce i v případě, že pacient absolvoval vasektomii.

- Informujte pacienty, aby – pokud jejich partnerka otěhotní během jejich léčby Revlimidem nebo krátce poté – okamžitě informovali ošetřujícího lékaře. Partnerka musí také ihned informovat svého gynekologa. Doporučuje se odeslat partnerku k lékaři specializovanému v oboru teratologie, aby posoudil riziko a poskytl doporučení dalšího postupu.

Požadavky v případě podezření na těhotenství
- Ihned ukončete podávání Revlimidu, pokud je pacientkou žena.
- Předejte pacientku k vyšetření a poradě u specialisty v oboru teratologie.
- Nahlaste podezření na těhotenství společnosti Celgene, s.r.o.
- Formulář pro zjištění těhotenství je součástí této informace.

■ Adresa místního zastoupení:
Celgene, s.r.o.
Novodvorská 994, 142 00 Praha 4
Tel: +420 241 097 607
Fax: +420 241 097 606
E-mail: drugsafety-czech@celgene.com

■ Společnost Celgene si přeje být informována o průběhu všech těhotenství.

Hlášení nežádoucích účinků
Bezpečné použití přípravku Revlimid je nanejvýš důležité. Součástí nepřetržitého sledování bezpečnosti přípravků společnosti Celgene je požadavek být informována o nežádoucích účincích, které se vyskytly během užívání přípravku Revlimid. Formuláře pro hlášení podezření na nežádoucí účinky jsou součástí této Informace pro zdravotnické pracovníky.
Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a společnosti Celgene s. r. o.
Podrobnosti o hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv najdete na: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Adresa pro zasílání je:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
oddělení farmakovigilance
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.cz.

Společnosti Celgene s. r. o. zasílejte hlášení prostřednictvím Formuláře pro hlášení podezření na nežádoucí účinky a Formuláře pro hlášení těhotenství, které jsou součástí Edukačních materiálů, na adresu:

Celgene s.r.o.
Novodvorská 994, 142 00 Praha 4
Tel: +420 241 097 607
Fax: +420 241 097 606
E-mail: drugsafety-czech@celgene.com

Kontaktní údaje
Pro další informace a dotazy ohledně řízení rizik přípravků společnosti Celgene a ohledně Programu prevence početí kontaktujte:

Celgene, s.r.o.
Novodvorská 994, 142 00 Praha 4
Tel: +420 241 097 607
Fax: +420 241 097 606
E-mail: drugsafety-czech@celgene.com

Přílohy
- Kontrolní seznamy
- Formulář pro hlášení těhotenství s místními kontaktními údaji
- Průkazka pacienta
- Brožura pro pacienta