

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Revlimid 2,5 mg kemény kapszula  
Revlimid 5 mg kemény kapszula  
Revlimid 7,5 mg kemény kapszula  
Revlimid 10 mg kemény kapszula  
Revlimid 15 mg kemény kapszula  
Revlimid 20 mg kemény kapszula  
Revlimid 25 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Revlimid 2,5 mg kemény kapszula

2,5 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

73,5 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

### Revlimid 5 mg kemény kapszula

5 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

147 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

### Revlimid 7,5 mg kemény kapszula

7,5 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

144,5 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

### Revlimid 10 mg kemény kapszula

10 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

294 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

### Revlimid 15 mg kemény kapszula

15 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

289 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

### Revlimid 20 mg kemény kapszula

20 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

244,5 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

### Revlimid 25 mg kemény kapszula

25 mg lenalidomid kapszulánként.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

200 mg laktózt tartalmaz kapszulánként (vízmentes laktóz formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

### 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

#### Revlimid 2,5 mg kemény kapszula

Kékszöld/fehér kapszula, 4-es méretű, 14,3 mm-es, „REV 2.5 mg” felirattal ellátva.

#### Revlimid 5 mg kemény kapszula

Fehér kapszula, 2-es méret, 18,0 mm, „REV 5 mg” felirattal ellátva.

#### Revlimid 7,5 mg kemény kapszula

Halványsárga/fehér kapszula, 2-es méret, 18,0 mm, „REV 7.5 mg” felirattal ellátva.

#### Revlimid 10 mg kemény kapszula

Kékeszöld/halványsárga kapszula, 0-ás méret, 21,7 mm, „REV 10 mg” felirattal ellátva.

#### Revlimid 15 mg kemény kapszula

Halványkék/fehér kapszula, 0-ás méret, 21,7 mm, „REV 15 mg” felirattal ellátva.

#### Revlimid 20 mg kemény kapszula

Kékeszöld/halványkék kapszula, 0-ás méret, 21,7 mm, „REV 20 mg” felirattal ellátva.

#### Revlimid 25 mg kemény kapszula

Fehér kapszula, 0-ás méret, 21,7 mm, „REV 25 mg” felirattal ellátva.

### 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

#### 4.1 Terápiás javallatok

##### Myeloma multiplex

A Revlimid monoterápiában olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott, akik autológ őssejt-transzplantáción estek át.

A Revlimid kombinációs kezelés részeként (lásd 4.2 pont) korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő, transzplantációra nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott.

A Revlimid dexametazonnal történő együttes alkalmazása olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javasolt, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek.

##### Myelodysplasiás szindrómák

A Revlimid monoterápiában izolált 5q deléció típusú citogenetikai elváltozással járó, alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómák okozta, transzfúzió-dependens anaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, amikor az egyéb terápiás lehetőségek elégtelenek vagy nem megfelelőek.

##### Köpenysejtes lymphoma

A Revlimid monoterápiában relapszáló vagy refrakter köpenysejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Revlimid-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában gyakorlott orvosnak kell felügyelnie.

Az alábbiakban szereplő valamennyi javallat esetében:

- A dózist a klinikai és laboratóriumi leletek alapján módosítani kell (lásd 4.4 pont).

- A kezelés során és annak újratekedésekor dózismódosítások ajánlottak a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia, a neutropenia, illetve a lenalidomidnak tulajdonított egyéb, 3. vagy 4. súlyossági fokú toxicitás kezeléséhez.
- Neutropenia esetén mérlegelni kell növekedési faktorok alkalmazását a betegek kezelése során.
- Ha kevesebb, mint 12 óra telt el egy adag kihagyása óta, akkor a beteg még beveheti azt. Ha több mint 12 óra telt el egy adag szokott időben történő bevitelének kihagyása óta, akkor a beteg már nem veheti be azt, hanem a következő napon kell a szokott időben bevennie a következőt adagot.

### Adagolás

#### Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex (newly diagnosed multiple myeloma; NDMM)

- Lenalidomid fenntartó kezelés autológ őssejt-transzplantáción (autologous stem cell transplantation, ASCT) átesett betegeknél

A lenalidomid fenntartó kezelést ASCT-t követően a vérkép megfelelő rendeződése után kell megkezdeni, az olyan betegeknél, akiknél nincs igazolható progresszió. Tilos lenalidomid-kezelést kezdeni, amennyiben az abszolút neutrophilszám (Absolute Neutrophil Count – ANC)  $1,0 \times 10^9/l$  alatt van, és/vagy a thrombocytaszám  $75 \times 10^9/l$  alatt van.

#### *Javasolt adag*

A lenalidomid javasolt kezdő adagja naponta egyszer 10 mg *per os*, folyamatosan adagolva (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1–21. napján) a betegség progressziójáig vagy intolerancia kialakulásáig. A lenalidomid fenntartó kezelés 3. ciklusa után naponta egyszer *per os* 15 mg-ra emelhető az adag, amennyiben a beteg tolerálja.

- *Az adagcsökkentés lépései*

	Kezdő adag (10 mg)	Dózisemelés esetén (15 mg) <sup>a</sup>
1. dózisszint	5 mg	10 mg
2. dózisszint	5 mg (a 28 napos ciklusok 1–21. napján)	5 mg
3. dózisszint	Nem alkalmazható	5 mg (a 28 napos ciklusok 1–21. napján)
	Ne csökkentse az adagot 5 mg (a 28 napos ciklusok 1–21. napján) alá	

<sup>a</sup> A lenalidomid fenntartó kezelés 3. ciklusa után naponta egyszer *per os* 15 mg-ra emelhető az adag, amennyiben a beteg tolerálja.

- *Thrombocytopenia*

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
$30 \times 10^9/l$ alá esik Visszatér $\geq 30 \times 10^9/l$ értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést az 1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $30 \times 10^9/l$ alá esik Visszatér $\geq 30 \times 10^9/l$ értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással

- *Neutropenia*

Ha a neutrofilszám	Javasolt kezelés <sup>a</sup>
$0,5 \times 10^9/l$ alá esik Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést az 1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $0,5 \times 10^9/l$ alá esik Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással

<sup>a</sup> A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytá-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartani.

- Lenalidomid dexametazonnal kombinációban, a betegség progressziójáig történő alkalmazása transzplantációra nem alkalmas betegeknek

Tilos lenalidomid-kezelést kezdeni, amennyiben az ANC  $1,0 \times 10^9/l$  alatt van, és/vagy a thrombocytaszám  $50 \times 10^9/l$  alatt van.

#### Javasolt adag

A lenalidomid javasolt kezdő adagja ismétlődő, 28 napos ciklusokban naponta egyszer, *per os* alkalmazott 25 mg, a ciklus 1-21. napján.

A dexametazon javasolt adagja naponta egyszer 40 mg *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján. A betegek a betegség progressziójáig vagy intolerancia kialakulásáig folytathatják a lenalidomid- és dexametazon-terápiát.

- *Az adagcsökkentés lépései*

	Lenalidomid <sup>a</sup>	Dexametazon <sup>a</sup>
Kezdő dózis	25 mg	40 mg
-1. dózisszint	20 mg	20 mg
-2. dózisszint	15 mg	12 mg
-3. dózisszint	10 mg	8 mg
-4. dózisszint	5 mg	4 mg
-5. dózisszint	2,5 mg	nem alkalmazható

<sup>a</sup> A dóziscsökkentés a két készítmény esetében külön-külön végezhető.

- *Thrombocytopenia*

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
$25 \times 10^9/l$ alá esik	A ciklus fennmaradó részére állítsa le a lenalidomid-kezelést <sup>a</sup>
Visszatér $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre	A következő ciklusban az adagolás újratekedésekor csökkentse a dózist egy dózisszinttel

<sup>a</sup> Amennyiben dóziskorlátozó toxicitás (dose limiting toxicity; DLT) jelentkezik a ciklus 15. napja után, meg kell szakítani a lenalidomid adagolását legalább az aktuális 28 napos ciklus fennmaradó részére.

- *Neutropenia*

Ha a neutrophilszám	Javasolt kezelés
Először esik $0,5 \times 10^9/l$ alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 1 \times 10^9/l$ értékre, és neutropenia az egyetlen megfigyelt toxicitás	Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő adaggal, napi egyszeri adagolással
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre, és a neutropenián kívül egyéb dózisfüggő hematológiai toxicitás figyelhető meg	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $0,5 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással.

Hematológiai toxicitás esetén a lenalidomid adagja akkor vezethető be újra a következő magasabb dózisszintre (a kezdő adagig), ha a csontvelő működése javult (legalább két egymást követő cikluson keresztül nem áll fenn hematológiai toxicitás: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , emellett a thrombocytaszám  $\geq 100 \times 10^9/l$  az új ciklus kezdetén).

- A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban történő alkalmazása, majd lenalidomid fenntartó kezelés transzplantációra nem alkalmas betegeknek

Tilos lenalidomid-kezelést kezdeni, amennyiben az ANC  $1,5 \times 10^9/l$  alatt van, és/vagy a thrombocytaszám  $75 \times 10^9/l$  alatt van.

### Javasolt adag

Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 10 mg *per os* lenalidomid az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, legfeljebb 9 cikluson át, 0,18 mg/kg melfalán *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján; 2 mg/kg prednizon *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján. Azokat a betegeket, akik befejezik a 9 ciklust, illetve akiknél intolerancia miatt nem lehet elvégezni a kombinációs kezelést, lenalidomid-monoterápiával kell kezelni a következők szerint: naponta egyszer 10 mg *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, a betegség progressziójáig adva.

#### • Az adagcsökkentés lépései

	Lenalidomid	Melfalán	Prednizon
Kezdő dózis	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
-1. dózisszint	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
-2. dózisszint	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
-3. dózisszint	2,5 mg	nem alkalmazható	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia stimúláló faktorról (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartani.

#### • Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
Először esik $25 \times 10^9/l$ alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 25 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid és a melfalán alkalmazását a -1. dózisszinten
Minden további alkalommal, ha $30 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 30 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2. vagy -3. dózisszint), napi egyszeri adagolással.

#### • Neutropenia

Ha a neutrophilszám	Javasolt kezelés
Először esik $0,5 \times 10^9/l$ alá <sup>a</sup>	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre, és neutropenia az egyetlen megfigyelt toxicitás	Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő adaggal, napi egyszeri adagolással
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre, és a neutropenián kívül egyéb dózisfüggő hematológiai toxicitás figyelhető meg	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $0,5 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással.

<sup>a</sup>Ha a beteg még nem kap G-CSF terápiát, kezdje meg a G-CSF terápiát. Ha a neutropenia volt az egyetlen DLT, akkor a következő ciklus 1. napján szükség szerint folytassa a G-CSF-t, és tartsa fenn a lenalidomid dózisát. Ellenkező esetben a következő ciklus kezdetén csökkentse az adagot egy dózisszinttel.

#### Legalább egy korábbi terápiával már kezelt myeloma multiplex

A lenalidomid-kezelést tilos elkezdeni, ha az ANC kevesebb, mint  $1,0 \times 10^9/l$ , és/vagy a vérlemezkék száma kevesebb, mint  $75 \times 10^9/l$ , vagy a csontvelő plazmasejt-infiltrációjától függően a vérlemezkék száma kevesebb mint  $30 \times 10^9/l$ .

### Javasolt adag

A lenalidomid javasolt kezdő adagja ismétlődő, 28 napos ciklusokban naponta egyszer, *per os* alkalmazott 25 mg, a ciklus 1.-21. napján. A dexametazon javasolt adagja az első négy, 28 napos ciklus alatt naponta egyszer, *per os* alkalmazott 40 mg, a ciklus 1.-4., 9.-12., és 17.-20. napján, majd az azt követő 28 napos ciklusok során naponta egyszer 40 mg, a ciklus első 4 napján.

A kezelést elrendelő orvosnak a beteg állapotának és a betegség státuszának figyelembevételével gondosan mérlegelnie kell az alkalmazott dexametazon dózist.

- *Az adagcsökkentés lépései*

Kezdő adag	25 mg
-1. dózisszint	15 mg
-2. dózisszint	10 mg
-3. dózisszint	5 mg

- *Thrombocytopenia*

Ha a vérlemezkek száma	Javasolt kezelés
Először esik $30 \times 10^9/l$ alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér a $\geq 30 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést az -1. dózisszinttel
Minden további alkalommal, ha $30 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér a $\geq 30 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2. vagy -3. dózisszint), napi egyszeri adagolással. Ne alkalmazzon 5 mg alatti napi adagot.

- *Neutropenia*

Ha a neutrophilszám	Javasolt kezelés
Először esik $0,5 \times 10^9/l$ alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre, és neutropenia az egyetlen megfigyelt toxicitás	Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő adaggal, napi egyszeri adagolással.
Visszatér a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre, és a neutropenián kívüli, egyéb dóziszfüggő hematológiai toxicitás figyelhető meg	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $0,5 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1., -2. vagy -3. dózisszint), napi egyszeri adagolással. Ne alkalmazzon 5 mg alatti napi adagot.

Myelodysplasiás szindrómák (Myelodysplastic syndromes; MDS)

Amennyiben az ANC  $0,5 \times 10^9/l$  alatt van és/vagy a trombocytaszám  $25 \times 10^9/l$  alatt van, a lenalidomid-kezelést tilos megkezdeni.

*Ajánlott adag*

A lenalidomid ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 10 mg *per os*, az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján.

- *Az adagcsökkentés lépései*

Kezdő adag	naponta egyszer 10 mg a 28 napos ciklusok 1-21. napján
-1. dózisszint	naponta egyszer 5,0 mg a 28 napos ciklusok 1-28. napján
-2. dózisszint	naponta egyszer 2,5 mg a 28 napos ciklusok 1-28. napján
-3. dózisszint	másnaponta egyszer 2,5 mg a 28 napos ciklusok 1-28. napján

- *Thrombocytopenia*

Ha a trombocytaszám	Javasolt kezelés
$25 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Legalább 7 nap során legalább 2 alkalommal $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ -re rendeződik vagy a trombocytaszám bármikor $\geq 50 \times 10^9/l$ -re rendeződik	Folytassa a lenalidomid-kezelést az egyvel alacsonyabb dózisszinten (-1., -2. vagy -3. dózisszint)

- *Neutropenia*

Ha a neutrophilek száma	Javasolt kezelés
$0,5 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
$\geq 0,5 \times 10^9/l$ -re rendeződik	Folytassa a lenalidomid-kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinten (-1., -2. vagy -3. dózisszint)

*A lenalidomid abbahagyása*

Abba kell hagyni a lenalidomid-kezelést azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésétől számított 4 hónapon belül nem jelentkezik legalább minor erythroid reakció, amelyet a transzfúziós igény legalább 50%-os csökkenése, vagy – amennyiben a beteg nem részesül transzfúzióban – a hemoglobinszint 1 g/dl-es emelkedése jelez.

*Köpenysejtes lymphoma (Mantle cell lymphoma; MCL)*

*Javasolt adag*

A lenalidomid javasolt kezdő adagja ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján naponta egyszer, *per os* alkalmazott 25 mg.

- *Az adagcsökkentés lépései*

Kezdő dózis	25 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-1. dózisszint	20 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-2. dózisszint	15 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-3. dózisszint	10 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-4. dózisszint	5 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-5. dózisszint	2,5 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként <sup>1</sup> 5 mg másnaponta az 1-21. napon, 28 naponként

<sup>1</sup> – Azokban az országokban, ahol a 2,5 mg-os kapszula kapható.

- *Thrombocytopenia*

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
$50 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet
Visszatér $\geq 60 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1. dózisszint),
Minden további alkalommal, ha $50 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet
Visszatér $\geq 60 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2., -3., -4. vagy -5. dózisszint). Ne csökkentse az adagot a -5. dózisszint alá.



- *Neutropenia*

Ha a neutrophilszám	Javasolt kezelés
Legalább 7 napon át $1 \times 10^9/l$ alá esik vagy $1 \times 10^9/l$ alá esik és lázzal jár ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ -os testhőmérséklet) vagy $0,5 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet
Visszatér $\geq 1 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1. dóziszint).
Minden további alkalommal, ha legalább 7 napon át $1 \times 10^9/l$ alá esik vagy $1 \times 10^9/l$ alá esik és lázzal jár ( $\geq 38,5^\circ\text{C}$ -os testhőmérséklet) vagy $0,5 \times 10^9/l$ alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 1 \times 10^9/l$ értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2., -3., -4. vagy -5. dóziszint). Ne csökkentse az adagot a -5. dóziszint alá.

#### *Tumor fellángolási reakció*

A lenalidomid 1. vagy 2. súlyossági fokú tumor fellángolási reakciót (tumour flare reaction, TFR) mutató betegeknél az orvos megítélése alapján megszakítás, illetve módosítás nélkül folytatható. A 3. vagy 4. súlyossági fokú TFR-t mutató betegeknél fel kell függeszteni a lenalidomid-kezelést, amíg a TFR legfeljebb 1. súlyossági fokúra nem rendeződik, és a betegek a tünetek csillapítása érdekében az 1. és 2. súlyossági fokú TFR kezelésére vonatkozó iránymutatás szerint kezelhetők (lásd 4.4 pont).

#### *Az összes javallat esetében*

A lenalidomiddal összefüggőnek tulajdonított egyéb 3. vagy 4. súlyossági fokú toxicitások esetén abba kell hagyni a kezelést, és – az orvos döntésétől függően – eggyel alacsonyabb dózisszinten kell azt újratekdeni, amikor a toxicitás legfeljebb 2. súlyossági fokúra rendeződött.

Második vagy 3. súlyossági fokú bőrkiütés esetén fontolóra kell venni a lenalidomid-kezelés megszakítását vagy abbahagyását. Feltétlenül abba kell hagyni a lenalidomid-kezelést angiooedema, 4. súlyossági fokú kiütés, exfoliatív vagy hólyagos kiütés, illetve Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) gyanúja esetén, és nem szabad azt újratekdeni ezen reakciók elmúlása után sem.

#### *Különleges betegpopulációk*

- Gyermekek és serdülők

A Revlimid gyermekek és serdülők esetében – születéstől 18 éves korig – nem alkalmazható a biztonságossággal kapcsolatos aggályok miatt (lásd 5.1 pont).

- Idős betegek

A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található. A lenalidomidot a klinikai vizsgálatok során 91 éves korig alkalmazták myeloma multiplexes betegek, 95 éves korig alkalmazták myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek, illetve 95 éves korig alkalmazták köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelésére (lásd 5.1 pont).

Mivel a csökkent veseműködés valószínűsége idős betegeknél nagyobb, óvatosan kell eljárni az adag kiválasztásánál, és a vesefunkció ellenőrzése javasolt.

#### *Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra nem alkalmas betegeknél*

A 75 éves és idősebb, myeloma multiplex-szel újonnan diagnosztizált betegeket gondosan ki kell vizsgálni, mielőtt a kezelés mellett döntenének (lásd 4.4 pont).

Dexametazon és lenalidomid kombinációjával kezelt 75 évesnél idősebb betegek esetében a dexametazon kezdő adagja napi 20 mg mindegyik 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján.

A melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt 75 évesnél idősebb betegek esetében nincs javasolt dózismódosítás.

Olyan 75 éves és idősebb, myeloma multiplex-szel újonnan diagnosztizált betegeknél, akik lenalidomidot kaptak, magasabb volt a súlyos mellékhatások és a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások incidenciája.

A 75 éves és idősebb, myeloma multiplex-szel újonnan diagnosztizált betegek kevésbé tolerálták a lenalidomid kombinációs terápiát, mint a fiatalabb populáció. Ezek a betegek a 75 év alatti betegekhez képest nagyobb gyakorisággal hagyták abba a kezelést intolerancia (3. vagy 4. súlyossági fokú nemkívánatos események és súlyos nemkívánatos események) miatt.

#### *Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek*

A lenalidomid/dexametazon- és placebo/dexametazon-csoportok között nem volt jelentős különbség a 65 éves és annál idősebb myeloma multiplexben szenvedő betegek arányát illetően. Az idősebb és a fiatalabb betegek között összességében nem mutatkozott különbség a kezelés biztonságosságát és hatásosságát illetően, habár nem zárható ki nagyobb predispozíció az idős betegeknél.

#### *Myelodysplasiás szindrómák*

A lenalidomiddal kezelt, myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegeknél összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság és a hatásosság tekintetében a 65 év feletti, illetve a fiatalabb betegek között.

#### *Köpenysejtes lymphoma*

A lenalidomiddal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság és a hatásosság tekintetében a 65 éves vagy idősebb, illetve 65 évnél fiatalabb betegek között.

- Vesekárosodásban szenvedő betegek

A lenalidomid kiválasztása elsősorban a vesén keresztül történik; nagyobb fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkent lehet a kezeléssel szembeni tolerancia (lásd 4.4 pont). Óvatosan kell eljárni az adag kiválasztásánál, és a vesefunkció ellenőrzése javasolt.

Enyhe vesekárosodásban és myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban vagy köpenysejtes lymphomában szenvedő betegnél nincs szükség az adag módosítására. Közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetén az alábbi adagmódosítás javasolt a kezelés kezdetén és a kezelés során mindvégig. Végstádiumú vesebetegséggel (End Stage Renal Disease – ESRD) (30 ml/perc alatti, dialízist igénylő CLcr) nincs III. fázisú vizsgálatokból származó tapasztalat.

#### *Myeloma multiplex*

<b>Veseműködés (kreatinin-clearance, CLcr)</b>	<b>Adagmódosítás</b> (ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján)
Közepes fokú vesekárosodás ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/perc)	Naponta egyszer 10 mg <sup>1</sup>
Súlyos vesekárosodás (CLcr < 30 ml/perc és nem szükséges dialízis)	Naponta egyszer 7,5 mg <sup>2</sup> Minden másnap 15 mg
Végstádiumú vesebetegség ( <i>End Stage Renal Disease, ESRD</i> ) (CLcr < 30 ml/perc és dialízis szükséges)	Naponta egyszer 5 mg. Az adagot dialízis-napokon a dialízis után kell alkalmazni.

<sup>1</sup> Két ciklus után az adag napi egyszeri 15 mg-ra növelhető, ha a beteg nem reagál a kezelésre, de azt tolerálja.

<sup>2</sup> Azokban az országokban, ahol a 7,5 mg-os kapszula kapható.

### Myelodysplasiás szindrómák

Veseműködés (kreatinin-clearance)	Az adag módosítása	
Közepes fokú vesekárosodás ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/perc)	Kezdő dózis	5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján)
	-1. dózisszint*	2,5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
	-2. dózisszint*	másnaponta 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
Súlyos vesekárosodás ( $\text{CLcr} < 30$ ml/perc és nem szükséges dialízis)	Kezdő dózis	2,5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján)
	-1. dózisszint*	másnaponta 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
	-2. dózisszint*	hetente kétszer 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
Végstádiumú vesebetegség ( <i>End Stage Renal Disease, ESRD</i> ) ( $\text{CLcr} < 30$ ml/perc és dialízis szükséges)  Azokon a napokon, amikor dialízist végeznek, a dózist a dialízis elvégzése után kell alkalmazni.	Kezdő dózis	2,5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján)
	-1. dózisszint*	másnaponta 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
	-2. dózisszint*	hetente kétszer 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)

\* Ajánlott dóziscsökkentési lépések a kezelés során és a kezelés újrakezdésekor 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia vagy thrombocytopenia, illetve egyéb, a lenalidomid alkalmazásával összefüggésben állónak ítélt 3. vagy 4. súlyossági fokú toxicitás kezelése érdekében, a fentiekben leírtak szerint.

### Köpenysejtes lymphoma

Veseműködés (kreatinin-clearance, CLcr)	Adagmódosítás
	(ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján)
Közepes fokú vesekárosodás ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/perc)	10 mg naponta egyszer <sup>1</sup>
Súlyos vesekárosodás ( $\text{CLcr} < 30$ ml/perc és nem szükséges dialízis)	7,5 mg naponta egyszer <sup>2</sup> másnaponta 15 mg
Végstádiumú vesebetegség ( <i>End Stage Renal Disease, ESRD</i> ) ( $\text{CLcr} < 30$ ml/perc és dialízis szükséges)	5 mg naponta egyszer. Az adagot dialízis-napokon a dialízis után kell alkalmazni.

<sup>1</sup> Két ciklus után az adag napi egyszeri 15 mg-ra növelhető, ha a beteg nem reagál a kezelésre, de azt tolerálja.

<sup>2</sup> Azokban az országokban, ahol a 7,5 mg-os kapszula kapható.

Károsodott veseműködésű betegek esetében a lenalidomid-kezelés megkezdése után a további dózismódosításokat a beteg egyedi toleranciája alapján, az alább leírtak szerint kell végezni.

- Májkárosodásban szenvedő betegek

A lenalidomidot hivatalosan nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél, és nincsenek specifikus dóziszajavallatok.

### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazás.

A Revlimid kapszulákat a beütemezett napokon, hozzávetőleg ugyanabban az időpontban kell szájon át bevenni. A kapszulákat tilos felnyitni, összetörni vagy megrágni. A kapszulákat egészben kell lenyelni, lehetőleg vízzel, étellel együtt vagy anélkül.

A kapszulának csak az egyik végét javasolt megnyomni a buboréksomagolásból való eltávolításhoz, csökkentve ezzel a kapszula deformálódásának vagy törésének kockázatát.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhes nők.
- Fogamzóképes nők, kivéve, ha betartják a terhességmegelőző program összes követelményét (lásd 4.4 és 4.6 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Figyelmeztetések terhesség esetén

A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert humán teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető születési rendellenességeket okoz. A lenalidomid majmokban a talidomidnál leírtakhoz hasonló malformációkat okozott (lásd 4.6 és 5.3 pont). Ha a terhesség alatt alkalmazzák a lenalidomidot, embernél a lenalidomid teratogén hatása várható.

A terhességmegelőző program követelményeit minden betegnek be kell tartania, hacsak nincs megbízható bizonyíték arra, hogy a beteg nem fogamzóképes.

#### A fogamzóképtelen nőkkel szemben támasztott követelmények

Egy nőbeteg vagy egy férfibeteg nő partnere fogamzóképesnek tekinthető, hacsak nem teljesül rá az alábbi követelmények közül legalább egy:

- 50 éves vagy annál idősebb, és a természetes amenorrhea legalább 1 éve tart (A daganatkezelést követő vagy szoptatás idején fennálló amenorrhea nem zárja ki a beteg fogamzóképeségét).
- nőgyógyász szakorvos által igazolt korai petefészek-elégtelenség.
- előzetes kétoldali salpingo-oophorectomia vagy hysterectomia.
- XY genotípus, Turner-szindróma, uterusagenesia.

#### Tanácsadás

A fogamzóképes nők számára a lenalidomid ellenjavallt, hacsak nem teljesülnek rá a következő feltételek mindegyike:

- a beteg megérti a születendő magzatra gyakorolt várható teratogén kockázatot.
- a beteg megérti, hogy megszakítás nélküli, hatékony fogamzásgátlásra van szükség, a kezelés kezdetét megelőző 4 héttől, a kezelés teljes időtartama alatt és a kezelés befejezését követő további 4 héten át.
- fogamzóképes nőknek még akkor is követniük kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat, ha amenorrhéájuk van.
- a betegnek a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó szabályokat be kell tudnia tartani.
- a beteg tájékoztatást kapott, és megértette a terhesség lehetséges következményeit és annak szükségességét, hogy terhesség veszélye esetén haladéktalanul kezelőorvoshoz kell fordulnia.
- a beteg megérti annak szükségességét, hogy a lenalidomid felírása után, negatív terhességi teszt esetén, a kezelést azonnal el kell kezdeni.
- a beteg megérti annak szükségességét és elfogadja, hogy 4 hetente terhességi tesztet kell végezni, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén.
- a beteg megerősíti, hogy megértette a lenalidomid használatával kapcsolatos veszélyeket és a megelőzési teendők szükségességét.

Lenalidomidot szedő férfi betegeknél a farmakokinetikai adatok azt bizonyítják, hogy a kezelés során a lenalidomid nagyon alacsony koncentrációban van jelen a humán spermában, a szer alkalmazásának abbahagyása után 3 nappal pedig már nem mutatható ki egészséges alanyok spermájából (lásd 5.2 pont). Óvintézkedésként – valamint azokat a különleges betegcsoportokat figyelembe véve, amelyeknél az elimináció elhúzódóbb, például vesekárosodásban szenvedőknél – minden lenalidomidot szedő férfi betegnek a következő feltételeket kell betartania:

- megértik a várható teratogén kockázatot, ha terhes vagy fogamzóképes nővel lépnek szexuális kapcsolatba.
- megértik a gumióvszer használatának szükségességét, ha a kezelés alatt, illetve a kezelés megszakítását és/vagy abbahagyását követő 1 héten belül terhes vagy olyan fogamzóképes nővel lépnek szexuális kapcsolatba, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert (még akkor is, ha a férfi vasectomián esett át).
- megértik, hogy amennyiben nőnemű partnerük teherbe esik, mialatt ők a Revlimid-et szedik, vagy röviddel azután, hogy abbahagyták a Revlimid szedését, azonnal tájékoztatniuk kell erről a kezelőorvosukat, és hogy javasolt a női partnert vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiában szakképesítéssel vagy abban tapasztalattal rendelkező szakemberhez utalni.

A kezelést elrendelő kezelőorvosnak fogamzóképes nők esetén biztosítania kell, hogy:

- a beteg betartja a terhességmegelőző program követelményeit, beleértve annak igazolását, hogy azokat kielégítően megértette.
- a beteg elfogadja a fenti követelményeket.

#### Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korú nőknek egy hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a kezelés megkezdése előtt 4 héten át, a kezelés alatt, és a lenalidomid-kezelés befejezését követő 4 hétig, valamint az adagolás felfüggesztése során is, kivéve ha a beteg elkötelezi magát az abszolút és folyamatos önmegtartóztatás mellett, és ezt havonta megerősíti. Ha a beteg nem alkalmaz elfogadott, hatékony fogamzásgátlást, akkor egy megfelelően képzett egészségügyi szakemberhez kell utalni fogamzásgátlási tanácsadásra, hogy a beteg védekezni kezdhesen a teherbeesés ellen.

Megfelelő fogamzásgátlás érhető el például az alábbi módszerekkel:

- implantátum,
- levonorgesztrel-felszabadító méhen belüli rendszer (IUS),
- medroxiprogesztéron-acetát depo,
- tubasterilizáció,
- szexuális kapcsolat vasectomizált partnerrel; a vasectomiát 2 negatív sperma-vizsgálattal kell igazolni,
- csak progeszteront tartalmazó ovulációgátló tabletták (azaz dezogesztrel).

A lenalidomidot kombinációs kezelés részeként szedő myeloma multiplexes betegeknél, valamint kisebb mértékben a myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában szenvedő, lenalidomid-monoterápiában részesülő betegeknél a vénás thromboembolia megnövekedett kockázata miatt nem javasolt a kombinált orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása (lásd még 4.5 pont). Ha a beteg már kombinált orális fogamzásgátlót szed, át kell térnie a fent felsorolt, hatékony módszerek egyikére. A vénás thromboembolia veszélye a kombinált orális fogamzásgátló felfüggesztését követő 4-6 héten még fennáll. A dexametazonnal történő együttes alkalmazás csökkentheti a fogamzásgátló szteroidok hatásosságát (lásd 4.5 pont).

Az implantátumok és a levonorgesztrel-felszabadító méhen belüli rendszerek növelik az eszköz behelyezésénél a fertőzések és a szabálytalan hüvelyi vérzés kockázatát. Meg kell fontolni profilaktikus antibiotikumok alkalmazását, különösen neutropeniás betegek esetén.

A réz méhen belüli fogamzásgátló eszközök használata általában nem javasolt az eszköz behelyezésénél fennálló lehetséges fertőzésveszély és a menstruációs vérvesztés miatt, amely a neutropeniás és a trombocytopeniás betegeket veszélyeztetheti.

### Terhességi teszt

Fogamzóképes nőknél a helyi gyakorlatnak megfelelően, orvosi felügyelet mellett legalább 25 mNE/ml érzékenyséű terhességi tesztet kell végezni a lent leírtak szerint. Ez a követelmény vonatkozik azokra a fogamzóképes nőkre is, akik abszolút és folyamatos önmegtartóztatást gyakorolnak. Ideális esetben a terhességi tesztnek, a kezelés felírásának és a gyógyszer kiadásának ugyanazon a napon kell történnie. A lenalidomid kiadása fogamzóképes nők számára a kezelés felírásától számított 7 napon belül kell, hogy megtörténjen.

### A kezelés megkezdése előtt

Orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni a lenalidomid felírásakor, vagy az ezt megelőző 3 napban, ha a beteg hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazott legalább 4 héten át. A tesztnek meg kell erősítenie, hogy a beteg nem terhes, amikor elkezdi a lenalidomid-kezelést.

### A beteg folyamatos ellenőrzése a kezelés alatt és után

Négyhetente orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni, beleértve a kezelés utáni 4. hetet is, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén. Ezeket a terhességi teszteteket a kezelés elrendelésének napján vagy az azt megelőző 3 napban kell elvégezni.

### További óvintézkedések

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ezeket a gyógyszereket soha nem adhatják oda más személyeknek, és a kezelés végén minden fel nem használt kapszulát vissza kell juttatniuk a gyógyszerárba biztonságos megsemmisítés céljából.

A lenalidomid-kezelés alatt és annak befejezését követő 1 héten át a betegek nem adhatnak vért.

### Oktatóanyag, a felírás és a kiadhatóság korlátozása

Hogy a magzati lenalidomid-expozíció elkerülésében segítse a betegeket, a forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztató anyagot készít egészségügyi szakemberek számára. Ez az információs anyag megerősíti a figyelmeztetést a lenalidomid várható teratogén hatását illetően, a kezelés megkezdése előtt fogamzásgátló módszereket ajánl, és útmutatóval szolgál a terhességi tesztek szükségességéről. A gyógyszert felíró orvosnak a terhességmegelőző programban foglaltak szerint tájékoztatnia kell a férfi- és nőbetegeket a várható teratogén kockázatról és a szigorú terhességmegelőző intézkedésekről, valamint el kell látnia a beteget a megfelelő oktató brosrával, betegkártyával és/vagy az adott országban bevezetett betegkártya rendszernek megfelelően ezekkel egyenértékű anyagokkal. Az egyes illetékes nemzeti hatóságokkal együttműködve országosan irányított forgalmazási rendszer került bevezetésre. Az irányított forgalmazási rendszer magába foglalja betegkártya és/vagy ezzel egyenértékű, a gyógyszerfelírás és/vagy kiadás ellenőrzésére szolgáló eszköz használatát, illetve a javallatra vonatkozó részletes adatok gyűjtését az indikáción kívüli alkalmazás adott ország területén történő szoros ellenőrzése érdekében. Ideális esetben a terhességi teszt elvégzésének, a vény felírásának és a gyógyszer kiadásának ugyanazon a napon kell történnie. A lenalidomidot fogamzóképes nőknek az orvosilag ellenőrzött negatív terhességi teszt eredmény után, a gyógyszer felírását követő 7 napon belül kell kiadni.

### Egyéb különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### *Myocardialis infarctus*

A lenalidomidot kapó betegeknél myocardialis infarctusról számoltak be, különösen azoknál, akik az ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek, valamint az első 12 hónapon belül, dexametazonnal történő együttes alkalmazása esetén. Azokat a betegeket, akiknek ismert kockázati tényezőik vannak – például korábbi thrombosis – gondosan ellenőrizni kell, és megfelelő intézkedésekkel meg kell próbálni minimalizálni az összes befolyásolható kockázati tényezőt (például dohányzás, hipertensio és hyperlipidaemia).

#### *Vénás és artériás thromboemboliás események*

A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés a vénás thromboembolia (elsősorban a mélyvénás thrombosis és tüdőembólia) fokozott kockázatával jár, és kisebb mértékben észleltek a melfalánnal és prednizzonnal kombinációban adott lenalidomid alkalmazása kapcsán.

Myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében a lenalidomid-monoterápia a vénás thromboembolia (elsősorban mélyvénás thrombosis és tüdőembólia) alacsonyabb kockázatával járt, mint a myeloma multiplexben szenvedő, kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek esetében (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A myeloma multiplexes betegeknél a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés az artériás thromboembolia (elsősorban a myocardialis infarctus és a cerebrovascularis események) fokozott kockázatával jár, amelyet a lenalidomid melfalánnal és prednizzonnal kombinációban történő alkalmazása esetén kisebb mértékben figyeltek meg. Az ATE kockázata lenalidomid monoterápiával kezelt myeloma multiplexes betegeknél alacsonyabb, mint a kombinációs terápia részeként lenalidomiddal kezelt myeloma multiplexes betegeknél.

Ezért azokat a betegeket, akiknél a thrombosis ismert kockázati tényezői állnak fenn – például korábbi thrombosis – gondosan ellenőrizni kell. Megfelelő intézkedésekkel meg kell próbálni minimalizálni az összes befolyásolható kockázati tényezőt (például dohányzás, hypertensio és hyperlipidaemia). Az erythroetikus szerek egyidejű alkalmazása vagy a kórtörténetben szereplő thromboemboliás események is növelhetik a thrombosis kockázatát ezeknél a betegeknél. Ezért az erythroetikus szerek vagy egyéb olyan szerek, amelyek növelhetik a thrombosis kockázatát (pl. hormonpótló terápia) csak óvatosan alkalmazhatók a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt myeloma multiplexes betegeknél. 12 g/dl fölötti hemoglobin-koncentráció esetén abba kell hagyni az erythroetikus szerek alkalmazását.

A betegnek és a kezelőorvosnak figyelnie kell a thromboembolia jeleit. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy szapora légzés, mellkasi fájdalom, kéz- vagy lábduzzadás tünetei esetén kezelőorvoshoz kell fordulniuk. Profilaktikus antithrombotikus gyógyszereket kell elrendelni különösképpen azoknál a betegeknél, akiknél a thrombosis további kockázati tényezői is jelen vannak. Azoknál a betegeknél, akiknél kockázati tényezők állnak fenn, egyénileg kell az antithrombotikus profilaktikus kezelésről dönteni.

Ha a beteg valamilyen thromboemboliás eseményt tapasztal, akkor a kezelést abba kell hagyni, és standard antikoaguláns kezelést kell kezdeni. Amint a betegnél beállították az antikoaguláns kezelést, és kezelték a thromboemboliás esemény minden esetleges szövődményét, a lenalidomid-kezelés az előny és a kockázat értékelésétől függően az eredeti dózissal újratekinthető. A betegnek a lenalidomid-kezelés alatt folytatnia kell az antikoaguláns kezelést.

#### Neutropenia és thrombocytopenia

A lenalidomid legjelentősebb dóziskorlátozó toxicitásai a neutropenia és a thrombocytopenia. A cytopeniák kialakulásának ellenőrzése céljából a kezelés megkezdésekor, a lenalidomid-kezelés első 8 hetében hetente, valamint ezt követően havonta teljes vérképvizsgálatot kell végezni, melybe beletartozik a fehérvérsejtszám és a minőségi vérkép, a vérlemezkeszám, a hemoglobin és a hematokrit meghatározása. Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a 3. és a 4. ciklusban 2 hetente, azután pedig minden ciklus elején kell végezni az ellenőrzést. Szükséges lehet az adag módosítása (lásd 4.2 pont). Neutropenia esetén, a beteg kezelése során az orvosnak fontolóra kell vennie növekedési faktorok alkalmazását. A beteget utasítani kell arra, hogy a lázas epizódokról azonnal számoljon be.

Fel kell hívni a betegek és az orvosok figyelmét, hogy figyeljenek oda a vérzés okozta panaszokra és tünetekre, köztük a petechiákra és epistaxisokra, különösen azoknál a betegnél, akik egyidejűleg a vérzéshajlam fokozására hajlamos gyógyszereket kapnak (lásd 4.8 pont, Vérzéses zavarok). A lenalidomid egyéb myelosuppressív szerekkel együtt történő alkalmazása során elővigyázatosság szükséges.

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: ASCT-n átesett, lenalidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek

A CALGB 100104 vizsgálatban tapasztalt mellékhatások között voltak a nagy dózisú melphalan- és ASCT-kezelés (HDM/ASCT) után jelentett események és a fenntartó kezelés időszakában történt események. Egy további elemzésben a fenntartó kezelés kezdete után bekövetkezett eseményeket

azonosították. Az IFM 2005-02 vizsgálatban csak a fenntartó kezelés időszakában történt nemkívánatos eseményeket tanulmányozták.

A lenalidomid fenntartó kezelést újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM) szenvedő, ASCT-n átesett betegeknek értékelő 2 vizsgálatban 4. súlyossági fokú neutropeniát összességében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [32,1% vs. 26,7% (16,1% vs. 1,8% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban, illetve 16,4% vs. 0,7% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. A kezeléssel eredő nemkívánatos eseményként a CALGB 100104 vizsgálatban a betegek 2,2%-ánál, az IFM 2005-02 vizsgálatban pedig a betegek 2,4%-ánál számoltak be a lenalidomid-kezelés abbahagyásához vezető neutropeniáról. 4. súlyossági fokú neutropeniáról mindkét vizsgálatban hasonló gyakoriságokkal számoltak be a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [0,4% vs. 0,5% (0,4% vs. 0,5% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 0,3% vs. 0% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal számoljanak be a lázas epizódokról, mert szükség lehet a kezelés megszakítására és/vagy a dózis csökkentésére (lásd 4.2 pont).

A lenalidomid fenntartó kezelést NDMM-ben szenvedő, ASCT-n átesett betegeknek értékelő vizsgálatokban 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopeniát összességében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [37,5% vs. 30,3% (17,9% vs. 4,1% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 13,0% vs. 2,9% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. Fel kell hívni a betegeket és az orvosok figyelmét, hogy figyeljenek oda a vérzés okozta panaszokra és tünetekre, köztük a petechiákra és epistaxisokra, különösen azoknál a betegnél, akik egyidejűleg a vérzészajlam fokozására képes gyógyszereket kapnak (lásd 4.8 pont, Vérzéses zavarok).

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra nem alkalmas, kis dózisu dexametazonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek

A kis dózisu dexametazonnal kombinált lenalidomid-karokon kisebb mértékben figyeltek meg 4. súlyossági fokú neutropeniát, mint a komparátor-karon (8,5% az Rd- [folyamatos kezelés] és Rd18- [18, négyhetes ciklusokban végzett kezelés] karon, szemben a melfalán/prednizon/talidomid-karon tapasztalt 15%-os gyakorisággal, lásd 4.8 pont). A 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódok megfeleltek a komparátor-karon megfigyelteknek (0,6% az Rd- és Rd18-karon lenalidomid/dexametazon kombinációval kezelt betegeknek, szemben a melfalán/prednizon/talidomid-karon tapasztalt 0,7%-os gyakorisággal, lásd 4.8 pont).

3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopeniát ritkábban figyeltek meg az Rd és Rd18-karon, mint a komparátor-karon (8,1% a lenalidomid vs. 11% a komparátor-karon).

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra nem alkalmas, melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek

A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal történő kombinálása újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár (34,1% a melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd lenalidomiddal kezelt betegeknek [MPR+R], valamint a melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd placebóval kezelt betegeknek [MPR+p], szemben a MPp+p-karon kezelt betegeknek észlelt 7,8%-os gyakorisággal; lásd 4.8 pont). 4. súlyossági fokú lázas neutropenia epizódjait ritkán figyelték meg (az MPR+R/MPR+p-val kezelt betegeknek 1,7%-os, ezzel szemben az MPp+p-val kezelt betegeknek 0,0%-os gyakorisággal; lásd 4.8 pont).

A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal történő kombinálása myeloma multiplexes betegeknek a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia magasabb incidenciájával jár (40,4% a MPR+R/MPR+p-val kezelt betegeknek, ezzel szemben 13,7% az MPp+p-val kezelt betegeknek; lásd 4.8 pont).

- Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek



A legalább egy korábbi terápiával már kezelt myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés Grade 4 neutropenia nagyobb incidenciájával jár (5,1% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek és 0,6% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén; lásd 4.8 pont). Esetenként Grade 4 lázas neutropeniás epizódot figyeltek meg (0,6% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén; lásd 4.8 pont).

A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés Grade 3 és Grade 4 thrombocytopenia nagyobb incidenciájával jár (9,9% és 1,4% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 2,3% és 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén; lásd 4.8 pont).

- Myelodysplasiás szindrómák

Myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3. és 4. súlyossági fokú neutropenia és thrombocytopenia magasabb incidenciájával jár (lásd 4.8 pont).

- Köpenysejtes lymphoma

Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3. és 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár a kontroll-kar betegeihez képest (lásd 4.8 pont).

### Pajzsmirigybetegségek

Hypothyreosis és hyperthyreosis esetekről számoltak be. A kezelés megkezdése előtt javasolt gondoskodni a pajzsmirigyműködést befolyásoló társbetegségek optimális kontrolljáról. A kezelés megkezdésekor és a későbbiekben rendszeresen javasolt ellenőrizni a pajzsmirigyműködést.

### Perifériás neuropathia

A lenalidomid szerkezetiileg hasonló a talidomidhoz, mely utóbbiról ismert, hogy súlyos perifériás neuropathiát okoz. A lenalidomid újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegek kezelésére történt hosszú távú alkalmazása kapcsán nem figyelték meg a perifériás neuropathia gyakoriságának növekedését.

### Tumor fellángolási reakció és tumor lízis szindróma

Mivel a lenalidomid antineoplastikus hatással rendelkezik, szövődményként tumor lízis szindróma (TLS) léphet fel. TLS-t és tumor fellángolási reakciót (tumour flare reaction, TFR) gyakran megfigyeltek krónikus lymphocitás leukémiában (CLL) és ritkán lymphomákban szenvedő betegeknél, akiket lenalidomiddal kezelték. Lenalidomid-kezelés alatt beszámoltak TLS végzetes kimenetelű eseteiről. Azokat a betegeket fenyegeti a TLS és a TFR, akiknél a kezelést megelőzően nagy a daganatos elváltozás. Ilyen betegeknél óvatosan kell eljárni a lenalidomid-kezelés bevezetésekor. Ezeket a betegeket folyamatosan monitorozni kell, különösen az első ciklus és a dózisemelés időszakában, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket. Lenalidomiddal kezelt, MM-ben szenvedő betegeknél ritka esetekben beszámoltak TLS-ről, lenalidomiddal kezelt MDS-ban szenvedő betegeknél azonban nem.

### Tumorméret

- Köpenysejtes lymphoma

A lenalidomid nem javasolt nagy tumormérettel rendelkező betegeknél, amennyiben más kezelési lehetőségek rendelkezésre állnak.

### Korai halálozás

Az MCL-002. vizsgálatban összességében a korai (20 héten belül bekövetkező) halálozás előfordulásának kétségtelen növekedését tapasztalták. A vizsgálat kezdetén nagy tumormérettel rendelkező betegeknél fokozott a korai halálozás kockázata, a lenalidomid-karon 16/81 (20%), a kontroll-karon pedig 2/28 (7%) korai halálozeset történt. 52 hétre vonatkozóan ugyanezek a számok a következőképpen alakultak: 32/81 (40%) és 6/28 (21%) (lásd 5.1 pont).

### Nemkívánatos események

Az MCL-002 vizsgálatban az 1. kezelési ciklus során 11/81 (14%), nagy tumormérettel rendelkező betegnél állították le a terápiát a lenalidomid-karon, ezzel szemben a kontrollcsoportban 1/28 (4%)

betegnél. A lenalidomid-karon a nagy tumormérettel rendelkező betegeknél a kezelés 1. kezelési ciklus alatti leállításának fő oka a nemkívánatos események fellépése volt, ez 7/11 (64%) betegnél fordult elő.

A nagy tumormérettel rendelkező betegeknél ezért szorosan ellenőrizni kell a mellékhatások esetleges kialakulását (lásd 4.8 pont), beleértve a tumor-fellángolási reakció (TFR) jeleit. A TFR esetén szükséges dózismódosításokat illetően lásd a 4.2 pontot.

A nagy tumorméret meghatározás szerint legalább egy,  $\geq 5$  cm átmérőjű elváltozást vagy 3,  $\geq 3$  cm-es elváltozást jelentett.

#### Tumor fellángolási reakció

- Köpenysejtes lymphoma

Gondos ellenőrzés és kivizsgálás szükséges a TRF kialakulása tekintetében. Azok a betegek lehetnek kitéve a TFR kockázatának, akiknél a diagnózis felállításakor magas a köpenysejtes lymphomára vonatkozó Nemzetközi Prognosztikai Index (mantle cell lymphoma International Prognostic Index, MIPI), illetve a kezelés megkezdésekor nagy méretű a daganatos elváltozás (legalább egy elváltozás leghosszabb átmérője  $\geq 7$  cm). A tumor fellángolási reakció a betegség progresszióját (PD) utánozhatja. Az MCL-002 és MCL-001 vizsgálatban részt vevő azon betegeket, akik 1., illetve 2. súlyossági fokú TFR-t tapasztaltak, kortikoszteroidokkal, nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel (NSAID) és/vagy kábító fájdalomcsillapítókkal kezelték a TFR tüneteinek csillapítására. Az adott betegnél elvégzett gondos klinikai kivizsgálást követően kell meghozni a döntést a TFR kezelésére irányuló terápiás intézkedésekről (lásd 4.2 pont).

#### Allergiás reakciók

A lenalidomiddal kezelt betegeknél beszámoltak allergiás/túlérzékenységi reakciók előfordulásáról (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket akiknél a korábbi talidomid kezelés allergiás reakciót váltott ki, szoros megfigyelés alatt kell tartani, mert az irodalmi adatok szerint a lenalidomid és a talidomid között fennállhat keresztallergia.

#### Súlyos bőrreakciók

A lenalidomid alkalmazásakor súlyos bőrreakciók, többek között SJS, TEN és DRESS előfordulásáról számoltak be. A gyógyszert felíró orvosoknak tájékoztatni kell a betegeket az ezek által a bőrreakciók által okozott panaszokról és tünetekről, és el kell mondaniuk, hogy kialakulásuk esetén haladéktalanul forduljanak orvoshoz. A lenalidomid kezelést hámló vagy hólyagos kiütések jelentkezése, illetve SJS, TEN vagy DRESS gyanújának fennállása esetén abba kell hagyni, és ezen reakciók okán történt felfüggesztés esetén nem is szabad újratekinteni. Egyéb bőrreakciók esetén – azok súlyosságától függően – meg kell fontolni a lenalidomid kezelés felfüggesztését, illetve abbahagyását. Olyan betegek, akiknek a kórtörténetében talidomid-kezeléssel összefüggő súlyos fokú kiütés szerepel, nem részesülhetnek lenalidomid-kezelésben.

#### Laktóz intolerancia

A Revlimid kapszulák laktózt tartalmaznak. A ritka, örökletes galaktóz-intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a készítményt.

#### Második primer tumorok

Klinikai vizsgálatokban megfigyelték a második primer tumorok (SPM) gyakoriságának emelkedését korábban lenalidomiddal/dexametazonnal kezelt myelomás betegeknél (3,98/ 100 személyév), a kontrollcsoporthoz viszonyítva (1,38/ 100 személyév). A nem invazív SPM esetek basalsejtes és laphámsejtes bőrrákos betegek voltak. Az invazív SPM esetek főként szolid tumorok voltak.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes, transzplantációra nem alkalmas betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a progresszióig melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél 4,9-szeres emelkedést figyeltek meg hematológiai SPM-ek (AML és MDS esetei) incidenciájában (1,75/100 személyév) a prednizonnal kombinációban adott melfalánnal kezeltékhez képest (0,36/100 személyév).

A szolid tumor SPM-ek incidenciájában 2,12-szeres emelkedést figyeltek meg a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben (9 ciklus) részesülő betegeknél (1,57/100 személyév) a prednizonnal kombinációban adott melfalánnal kezeltékhez képest (0,74/100 személyév).

A progresszióig vagy 18 hónapon át lenalidomidot dexametazonnal kombinációban kapó betegeknél nem volt emelkedett a hematológiai SPM-ek incidenciája (0,16/100 személyév) a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott talidomiddal kezeltékhez képest (0,79/100 személyév).

A progresszióig vagy 18 hónapon át dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél 1,3-szoros emelkedést figyeltek meg a szolid tumor SPM-ek incidenciájában (1,58/100 személyév) a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott talidomiddal kezeltékhez képest (1,19/100 személyév).

A lenalidomiddal összefüggő második primer tumorok fokozott kockázata az őssejt-transzplantáció utáni NDMM esetében is számottevő. Noha ez a kockázat még nincs teljes mértékben jellemezve, de gondolni kell rá a Revlimid-kezelés mérlegelése és alkalmazása esetén.

A hematológiai malignitások, leginkább az AML, az MDS és a B-sejtes malignitások (többek között a Hodgkin-lymphoma) incidencia-aránya a lenalidomid-karokon 100 betegévenként 1,31, a placebocarokon pedig 100 betegévenként 0,58 volt (az ASCT után lenalidomidot kapott betegek esetében 100 betegévenként 1,02 és az ASCT után lenalidomidot nem kapott betegek esetében 100 betegévenként 0,60). A szolid tumorok incidenciáránya a lenalidomid-karokban 100 betegévenként 1,36, a placebocarokban pedig 100 betegévenként 1,05 volt (az ASCT után lenalidomidot kapott betegek esetében 100 betegévenként 1,26 és az ASCT után lenalidomidot nem kapott betegek esetében 100 betegévenként 0,60).

A második primer hematológiai tumorok rosszindulatú daganat kockázatát az akár melfalánnal kombinációban, akár közvetlenül nagy dóziszú melfalán-kezelést vagy ASCT-t követően alkalmazott lenalidomid-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni. A kezelőorvosnak gondosan fel kell mérnie a beteg állapotát a kezelés előtt és közben a standard rákszűrési módszereket alkalmazva a második primer tumorok diagnosztizálására és a javallat szerint meg kell kezdenie a kezelést.

#### *Akut myeloid leukemiává történő progresszió alacsony, illetve közepes-1. kockázatú MDS-ben*

- Karyotípus

A kiindulási változók, köztük a komplex citogenetikai rendellenességek AML-vá történő progresszióval járnak együtt azoknál a betegeknél, akik transzfúzió-dependensek és Del (5q) mutációval rendelkeznek. A lenalidomiddal alacsony, illetve közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómákban végzett két klinikai vizsgálat összevont elemzése során a komplex citogenetikai rendellenességekkel rendelkező vizsgálati alanyok esetében volt a legmagasabb (38,6%) az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves kumulatív kockázata (38,6%). Az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves gyakorisága izolált Del (5q) mutációval rendelkező betegek esetében 13,8% volt, szemben a Del (5q) mutációval és egy további citogenetikai rendellenességgel rendelkező betegek 17,3%-os gyakoriságával.

Következésképp a lenalidomid előny/kockázat aránya Del (5q) mutációval és komplex citogenetikai rendellenességekkel járó MDS esetén nem ismert.

- TP53-státusz

TP53-mutáció a Del 5q típusú mutációval rendelkező, alacsonyabb kockázatú MDS-ben szenvedő betegek 20-25%-ánál található meg, és az akut myeloid leukemiává (AML) történő progresszió fokozott kockázatával jár. A lenalidomiddal alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómákban végzett klinikai vizsgálat (MDS-004) post-hoc elemzése során az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves gyakorisága 27,5% volt az IHC-p53 pozitív (a TP53-mutációs státusz helyettesítő paramétereként a p53-protein immunhisztokémiai meghatározásával az erős nuclearis festődés 1%-os határértéke) és 3,6% az IHC-p53 negatív betegeknél ( $p = 0,0038$ ) (lásd 4.8 pont).

### Más malignus betegség kialakulásával járó progresszió köpenysejtes lymphomában

Köpenysejtes lymphomában az AML, a B-sejtes malignus betegségek, valamint a nem melanoma típusú bőrrák (non-melanoma skin cancer, NMSC) kialakulása potenciális kockázat.

### Májbetegségek

Kombinációs terápiában adott lenalidomiddal kezelt betegeknek májelégtelenséggel járó, köztük halálos kimenetelű esetekről számoltak be: akut májelégtelenségről, toxicus hepatitisről, cytolyticus hepatitisről, cholestaticus hepatitisről és kevert cytolyticus/cholestaticus hepatitisről. A gyógyszerek által okozott súlyos hepatotoxicitás mechanizmusa továbbra is ismeretlen, bár néhány esetben a már fennálló vírusos májbetegség, az emelkedett kiindulási májenzimszintek és az esetleges antibiotikumok kezelése kockázati tényezőként szerepelhet.

Gyakran számoltak be kóros májfunkciós vizsgálati eredményekről, amelyek általában nem jártak tünetekkel, és az adagolás megszakításakor rendeződtek. Amint a paraméterek visszatértek a kiindulási értékre, fontolóra vehető az alacsonyabb adaggal történő kezelés.

A lenalidomid a veséken keresztül választódik ki. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek a gyakoribb hematológiai mellékhatások, illetve a hepatotoxicitás kockázatát fokozó plazmaszintek elkerülése érdekében fontos a dózist korrigálni. A májműködés ellenőrzése javasolt, különösen akkor, ha a máj egyidejű vírusfertőzése áll fenn, vagy ha a lenalidomidot olyan gyógyszerekkel együtt adják, amelyekről ismert, hogy alkalmazásuk a máj működészavarával jár.

### Fertőzés neutropeniával vagy anélkül

A myeloma multiplexes betegek hajlamosak a fertőzésekre, köztük pneumoniára. A fertőzések magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg a dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid alkalmazásakor, mint az NDMM-ben szenvedő, transzplantációra nem alkalmas betegek kezelése esetében, valamint a lenalidomid fenntartó kezeléssel a placebohoz képest az NDMM-ben szenvedő, ACST-n átesett betegek MPT-kezelése esetében. Neutropeniával összefüggésben kialakult, legalább 3. súlyossági fokú fertőzések a betegek kevesebb, mint harmadánál jelentkeztek. Azokat a betegeket, akiknél ismert fertőzések kockázati tényezői állnak fenn, szorosan ellenőrizni kell. Az összes beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy fertőzés első tüneteinek (például köhögés, láz stb.) észlelésekor azonnal forduljanak orvoshoz, lehetővé téve ezzel a kezelés korai megkezdését a súlyosság mérséklése érdekében.

Lenalidomiddal kezelt betegeknek ritka esetekben vírus reaktiváció eseteiről számoltak be, köztük herpes zoster vagy hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció súlyos eseteiről.

A vírus reaktiváció néhány esetben végzetes kimenetelű volt.

A herpes zoster reaktiváció néhány esete disszeminált herpes zostert, herpes zoster meningitist, illetve ophtalmicus herpes zostert eredményezett, ami a lenalidomid-kezelés átmeneti felfüggesztését vagy végleges leállítását, illetve megfelelő antivirális kezelést tett szükségessé.

Ritka esetekben a hepatitis B reaktiválódásáról számoltak be lenalidomid-kezelésben részesülő olyan betegeknek, akik korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződtek meg. Ezek közül néhány eset akut májelégtelenségig progrediált, ami a lenalidomid alkalmazásának abbahagyását, és megfelelő antivirális kezelést tett szükségessé. A lenalidomid-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a beteg hepatitis B vírus státuszát. Azoknál a betegeknek, akiknél pozitív a HBV-fertőzés kimutatására irányuló vizsgálat, javasolt a hepatitis B kezelésére szakosodott orvossal konzultálni. Elővigyázatosság szükséges, amennyiben a lenalidomidot olyan betegeknek alkalmazzák, akik korábban HBV-vel fertőződtek, beleértve az anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeket is. Ezeknél a betegeknek a terápia során mindvégig szorosan ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzés okozta panaszok és tünetek előfordulását.

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegek

Magasabb volt az intolerancia (3. vagy 4. súlyossági fokú nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események, a kezelés abbahagyása) előfordulási gyakorisága a 75 év feletti, III-as ISS stádiumú, 2-es vagy alacsonyabb ECOG PS pontszámú, illetve 60 ml/perc alatti CLcr-szel rendelkező betegeknel, amikor a lenalidomidot kombinációban adták. A betegeknel gondosan – életkorukat, a III-as ISS stádiumot, a 2-es vagy alacsonyabb ECOG PS pontszámot, illetve a 60 ml/perc alatti CLcr-t figyelembe véve – mérlegelni kell, hogy képesek-e tolerálni a lenalidomid kombinációs kezelést (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Cataracta

Nagyobb gyakorisággal számoltak be cataracta előfordulásáról a dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknel, különösen hosszú ideig tartó alkalmazás esetén. A látásélesség rendszeres ellenőrzése javasolt.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Erythropoetikus vagy egyéb olyan szereket, amelyek növelhetik a thrombosis kockázatát (pl. hormonpótló terápia) óvatosan kell alkalmazni lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt myeloma multiplexes betegeknel (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### Orális fogamzásgátlók

Orális fogamzásgátlókkal nem végeztek interakciós vizsgálatot. A lenalidomid nem enziminduktor. Egy humán hepatocitákkal végzett *in vitro* vizsgálatban a lenalidomid a különböző tesztelt koncentrációknál nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4/5 enzimeket. Így a monoterápiában alkalmazott lenalidomid mellett nem várható a gyógyszerek – a hormonális fogamzásgátlókat is ideértve – hatásosságának csökkenését eredményező indukció. A dexametazon azonban a CYP3A4 enzim ismert enyhe-, közepes fokú induktora, és valószínűleg egyéb enzimekre is szállítófehérjékre is hatással van. Nem zárható ki, hogy a kezelés során csökkenhet az orális fogamzásgátlók hatásossága. Hatékony terhességmegelőző intézkedéseket kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.6 pont).

#### Warfarin

A lenalidomid 10 mg-os ismételt adagjainak együttes alkalmazása nem volt hatással az egyszeri adagolású R- és S-warfarin farmakokinetikájára. Egyszeri adagolású 25 mg warfarin együttes alkalmazása nem volt hatással a lenalidomid farmakokinetikájára. Nem ismert azonban, hogy a dexametazonnal történő együttes klinikai alkalmazás során fellép-e kölcsönhatás. A dexametazon enyhe-, közepes fokú enziminduktor, és a warfarinra gyakorolt hatása nem ismert. A kezelés alatt warfarin-koncentráció szoros ellenőrzése ajánlott.

#### Digoxin

Naponta egyszer 10 mg lenalidomiddal történő együttes alkalmazás 14%-kal megnöveli a plazma digoxin expozícióját (0,5 mg, egyszeri adag) 90%-os CI (konfidencia intervallum) mellett [0,52%-28,2%]. Azonban nem ismert, hogy a hatás ettől eltér-e klinikai alkalmazás során (nagyobb lenalidomid adag és egyidejű dexametazon-kezelés esetén). Ezért a lenalidomid-kezelés alatt ajánlott a digoxin koncentrációjának követése.

#### Sztatinok

Sztatinok lenalidomiddal történő alkalmazása esetén magasabb a rhabdomyolysis kockázata, ami egyszerű additív hatás lehet. Fokozottabb klinikai és laboratóriumi ellenőrzésre van szükség, különösen a kezelés első heteiben.

#### Dexametazon

A dexametazon egyszeri vagy ismételt dózisainak (40 mg naponta egyszer) együtt adása nem gyakorolt klinikailag lényeges hatást az ismételt dózisú (25 mg naponta egyszer) lenalidomid farmakokinetikájára.

#### Kölcsönhatások P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal

A lenalidomid *in vitro* a P-gp szubsztrátja, de nem P-gp-inhibitor. Az erős P-gp-inhibitor kinidin (napi kétszer 600 mg) vagy a közepesen erős P-gp-inhibitor/-szubsztrát temsirolimusz (25 mg) ismételt dózisainak együtt adása nem gyakorolt klinikailag lényeges hatást az ismételt dózisú lenalidomid (napi 25 mg) farmakokinetikájára. A lenalidomid nem változtatja meg a temsirolimusz farmakokinetikáját.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

A lenalidomidot teratogén hatása miatt egy terhességmegelőző program keretében kell felírni (lásd 4.4 pont), hacsak nincs megbízható bizonyíték arra, hogy a beteg nem fogamzóképes.

##### Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha lenalidomiddal kezelt nő teherbe esik, a kezelést meg kell szakítani, és a beteget vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez kell utalni. Ha egy lenalidomidot szedő férfitel partner teherbe esik, akkor javasolt a női partnert vizsgálatra és tanácsadásra a teratológiából szakképesítéssel rendelkező vagy abban tapasztalattal rendelkező szakemberhez utalni.

A lenalidomid a kezelés során rendkívül alacsony koncentrációban van jelen a humán spermában, a kezelés abbahagyása után 3 nappal pedig már nem mutatható ki egészséges alanyok spermájából (lásd 5.2 pont). Óvintézkedésként – valamint azokat a különleges betegcsoportokat figyelembe véve, amelyeknél az elimináció elhúzódóbb, például vesekárosodásban szenvedőknél – minden lenalidomidot szedő férfi betegnek gumióvszert kell használnia a kezelés teljes időtartama alatt, az adagolás felfüggesztése során és a kezelés befejezése után 1 hétig, ha partnere terhes vagy fogamzóképes, és nem alkalmaz fogamzásgátlást.

##### Terhesség

A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető születési rendellenességeket okoz.

A lenalidomid majmoknál a talidomidnál leírtakhoz hasonló malformációkat okozott (lásd 5.3 pont). Ezért a lenalidomid teratogén hatása várható és a lenalidomid alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a lenalidomid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ezért a lenalidomid-kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

##### Termékenység

A lenalidomiddal patkányoknál, legfeljebb 500 mg/kg-os adagokkal (a testfelületre számított 25 mg-os humán adagnak körülbelül 200-szorosa és a 10 mg-os humán adagnak pedig körülbelül 500-szorosa) végzett termékenységi vizsgálat során nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt káros hatásokat vagy a szülőállatokra kifejtett toxikus hatást.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A lenalidomid kismértékben vagy mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lenalidomid-kezelés alatt fáradtságról, szédülésről, álmoosságról, vertigóról és homályos látásról számoltak be. Ezért fokozott óvatosság javasolt gépjárművezetés vagy gépek üzemeltetése során.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: ASCT-n átesett, lenalidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek

A CALGB 100104 vizsgálatban bekövetkezett mellékhatások meghatározására konzervatív megközelítést alkalmaztak. Az 1. táblázatban ismertetett mellékhatások között voltak HDM/ASCT utáni események és a fenntartó kezelés időszakában fellépő események is. Egy újabb, a fenntartó kezelés kezdete utáni mellékhatásokat azonosító elemzés eredményei arra utalnak, hogy az 1. táblázatban ismertetett gyakoriságok nagyobbak lehetnek, mint amekkorák a fenntartó kezelés során ténylegesen megfigyelt gyakoriságok. Az IFM 2005-02 vizsgálatban csak a fenntartó kezelés időszakában történt nemkívánatos eseményeket tanulmányozták.

A lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés mellett a placebo alkalmazásához képest gyakrabban ( $\geq 5\%$ ) megfigyelt súlyos mellékhatások az alábbiak voltak:

- Pneumonia (10,6%; gyűjtőkifejezés) az IFM 2005-02 vizsgálat alapján
- Tüdőfertőzés [9,4% (9,4% a fenntartó kezelés kezdete után)] CALGB 100104 vizsgálat alapján

Az IFM 2005-02 vizsgálat során a lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés mellett a placebo alkalmazásához képest gyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: neutropenia (60,8%), bronchitis (47,4%), diarrhoea (38,9%), nasopharyngitis (34,8%), izomgörcsök (33,4%), leukopenia (31,7%), gyengeség (29,7%), köhögés (27,3%), thrombocytopenia (23,5%), gastroenteritis (22,5%) és láz (20,5%).

A CALGB 100104 vizsgálatban a lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés mellett a placebo alkalmazásához képest gyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: neutropenia [79,0% (71,9% a fenntartó kezelés kezdete után)], thrombocytopenia [72,3% (61,6% a fenntartó kezelés kezdete után)], diarrhoea [54,5% (46,4% a fenntartó kezelés kezdete után)], bőrkiütés [31,7% (25,0% a fenntartó kezelés kezdete után)], felső légúti fertőzés [26,8% (26,8% a fenntartó kezelés kezdete után)], fáradékonyság [22,8% (17,9% a fenntartó kezelés kezdete után)], leukopenia [22,8% (18,8% a fenntartó kezelés kezdete után)] és anaemia [21,0% (13,8% a fenntartó kezelés kezdete után)].

#### Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra alkalmatlan, kis dózisú dexametazonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek

A kis dózisú dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid (Rd és Rd18) alkalmazása mellett a melfalán, prednizon és talidomid (MPT) kombinációhoz képest gyakrabban ( $\geq 5\%$ ) megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak:

- Pneumonia (9,8%);
- Veseelégtelenség (az akut eseteket is beleszámítva) (6,3%).

Az Rd- vagy Rd18-karon az MPT-karhoz képest gyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: hasmenés (45,5%), fáradékonyság (32,8%), hátfájás (32,0%), gyengeség (28,2%), insomni (27,6%), bőrkiütés (24,3%), étvágycsökkenés (23,1%), köhögés (22,7%), láz (21,4%) és izomspazmus (20,5%).

#### Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra alkalmatlan, melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek

A melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd lenalidomid fenntartó terápiával (MPR+R), illetve melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd placeboval (MPR+p) kezelt betegeknek a melfalán, prednizon és placebo kombinációval, majd placeboval (MPp+p) kezelt betegekhez képest nagyobb gyakorisággal ( $\geq 5\%$ ) megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak:

- Lázas neutropenia (6,0%);
- Anaemia (5,3%).

Az MPR+R- vagy MPR+p-karon az MPp+p-karhoz képest nagyobb gyakorisággal megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: neutropenia (83,3%), anaemia (70,7%), thrombocytopenia (70,0%), leukopenia (38,8%), obstipatio (34,0%), hasmenés (33,3%), bőrkiütés (28,9%), láz (27,0%), perifériás oedema (25,0%), köhögés (24,0%), étvágycsökkenés (23,7%) és gyengeség (22,0%).

#### Mmyeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek

Két, III. fázisú, placebo-kontrollos vizsgálatban 353 myeloma multiplexes beteget kezeltek lenalidomid/dexametazon és 351 beteget placebo/dexametazon kombinációval.

A lenalidomid/dexametazon-kombináció mellett a placebo/dexametazon-kombinációhoz képest gyakrabban megfigyelt, legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:

- vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia) (lásd 4.4 pont),
- Grade 4 neutropenia (lásd 4.4 pont).

Myeloma multiplexben végzett klinikai vizsgálatok (MM-009 és MM-010) összevont adatai alapján a lenalidomid és dexametazon alkalmazásakor a placebo és dexametazon kombinációhoz képest gyakrabban fellépő megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: fáradtság (43,9%), neutropenia (42,2%), constipatio (40,5%), diarrhoea (38,5%), izomgörcs (33,4%), anaemia (31,4%), thrombocytopenia (21,5%) és kiütés (21,2%).

#### Myelodysplasiás szindrómák

A lenalidomid myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegekre vonatkozó általános biztonságossági profilja összesen 286 beteg adatain alapul, akik egy II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont). A II. fázisú vizsgálatban mind a 148 beteg lenalidomid-kezelésben részesült. A III. fázisú vizsgálatban a vizsgálat kettős-vak fázisában 69 beteg kapott 5 mg lenalidomidot, 69 beteg 10 mg lenalidomidot, 67 beteg pedig placebót.

A legtöbb mellékhatás inkább a lenalidomid-kezelés első 16 hetében fordult elő.

A súlyos mellékhatások közé a következők tartoznak:

- vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia) (lásd 4.4 pont),
- 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia, lázas neutropenia és 3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopenia (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú vizsgálatban leggyakrabban észlelt mellékhatások, amelyek a kontroll karhoz képest nagyobb gyakorisággal fordultak elő a lenalidomid-csoportokban, a következők voltak: neutropenia (76,8%), thrombocytopenia (46,4%), hasmenés (34,8%), obstipatio (19,6%), hányinger (19,6%), pruritus (25,4%), bőrkiütés (18,1%), kimerültség (18,1%) és izomgörcsök (16,7%).

#### Köpenysejtes lymphoma

Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a lenalidomid összesített biztonságossági profilja az MCL-002 számú II. fázisú, randomizált, kontrollos vizsgálatban részt vevő 254 betegről származó adatokon alapul (lásd 5.1 pont).

Ezenkívül az MCL-001 számú alátámasztó vizsgálatból származó gyógyszer mellékhatások a 3. táblázatban szerepelnek.

Az MCL-002 számú vizsgálatban a lenalidomid-karon a kontroll karhoz képest gyakrabban (legalább 2 százalékpontos különbséggel) megfigyelt súlyos mellékhatások a következők voltak:

- Neutropenia (3,6%)
- Tüdőembólia (3,6%)
- Hasmenés (3,6%)

Az MCL-002 számú vizsgálatban leggyakrabban észlelt mellékhatások, amelyek a kontroll karhoz képest nagyobb gyakorisággal fordultak elő a lenalidomid-karon, a következők voltak: neutropenia (50,9%), anaemia (28,7%), hasmenés (22,8%), kimerültség (21,0%), székrekedés (17,4%), láz (16,8%) és bőrkiütés (köztük allergiás dermatitis) (16,2%).

Az MCL-002 számú vizsgálatban összességében a korai (20 héten belül bekövetkező) halálozás előfordulásának kétségtelen növekedését tapasztalták. A vizsgálat kezdetén nagy tumormérettel rendelkező betegeknél fokozott a korai elhalálozás kockázata, a lenalidomid-karon 16/81 (20%), a kontroll-karon pedig 2/28 (7%) korai halálozeset történt. 52 hétre vonatkozóan ugyanezek a számok a következőképpen alakultak: 32/81 (39,5%) és 6/28 (21%) (lásd 5.1 pont).



Az 1. kezelési ciklus során 11/81 (14%), nagy tumormérettel rendelkező betegnél állították le a terápiát a lenalidomid-karon, ezzel szemben a kontrollcsoportban 1/28 (4%) betegnél. A lenalidomid-karon a nagy tumormérettel rendelkező betegeknek a kezelés 1. kezelési ciklus alatti leállításának fő oka a nemkívánatos események fellépése volt, ez 7/11 (64%) betegnél fordult elő. A nagy tumorméret meghatározás szerint legalább egy,  $\geq 5$  cm átmérőjű elváltozást vagy 3,  $\geq 3$  cm-es elváltozást jelentett.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A myeloma multiplex miatt kezelt betegeknél megfigyelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra, szervrendszerek és gyakoriság szerint rendszerezve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az alábbi táblázatban szereplő mellékhatások besorolása a megfelelő kategóriákba azon a legnagyobb előfordulási gyakoriságon alapul, amelyet a főbb klinikai vizsgálatok bármelyikében megfigyeltek.

#### A MM-ben alkalmazott monoterápiából származó adatok táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a lenalidomid fenntartó terápiában részesülő, ASCT-n átesett betegek bevonásával végzett NDMM vizsgálatok során összegyűjtött adatok alapján készült. Az adatokat nem korrigálták a myeloma multiplexben végzett pivotális klinikai vizsgálatok során a betegség progressziójáig folytatott, lenalidomidot tartalmazó karokon a komparátor karhoz viszonyítva alkalmazott hosszabb kezelési időtartam szerint (lásd 5.1 pont).

#### **1. táblázat: Lenalidomid fenntartó terápiában részesülő myeloma multiplexes betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatokban jelentett gyógyszer mellékhatások**

<b>Szervrendszeri kategória / preferált terminológia</b>	<b>Összes gyógyszer mellékhatás / gyakoriság</b>	<b>3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások / gyakoriság</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia<sup>◊,a</sup>, felső légúti fertőzés, neutropeniát kísérő fertőzés, bronchitis<sup>◊</sup>, influenza<sup>◊</sup>, gastroenteritis<sup>◊</sup>, sinusitis, nasopharyngitis, rhinitis</p> <p><u>Gyakori</u> Fertőzés<sup>◊</sup>, húgyúti fertőzés<sup>◊,*</sup>, alsó légúti fertőzés, tüdőfertőzés<sup>◊</sup></p>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia<sup>◊,a</sup>, neutropeniát kísérő fertőzés</p> <p><u>Gyakori</u> Sepsis<sup>◊,b</sup>, bacteriaemia, tüdőfertőzés<sup>◊</sup>, bakteriális alsó légúti fertőzés, bronchitis<sup>◊</sup>, influenza<sup>◊</sup>, gastroenteritis<sup>◊</sup>, herpes zoster<sup>◊</sup>, fertőzés<sup>◊</sup></p>
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	<p><u>Gyakori</u> Myelodysplasiás szindróma<sup>◊,*</sup></p>	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia<sup>^,◊</sup>, lázas neutropenia<sup>^,◊</sup>, thrombocytopenia<sup>^,◊</sup>, anaemia, leukopenia<sup>◊</sup>, lymphopenia</p>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia<sup>^,◊</sup>, lázas neutropenia<sup>^,◊</sup>, thrombocytopenia<sup>^,◊</sup>, anaemia, leukopenia<sup>◊</sup>, lymphopenia</p> <p><u>Gyakori</u> Pancytopenia<sup>◊</sup></p>

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás / gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások / gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypokalaemia	<u>Gyakori</u> Hypokalaemia, kiszáradás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Paraesthesia  <u>Gyakori</u> Perifériás neuropathia <sup>c</sup>	<u>Gyakori</u> Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Tüdőembolia <sup>o,*</sup>	<u>Gyakori</u> Mélyvénás thrombosis <sup>^,o,d</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Köhögés  <u>Gyakori</u> Dyspnoe <sup>o</sup> , orrfolyás	<u>Gyakori</u> Dyspnoe <sup>o</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, hányinger  <u>Gyakori</u> Hányás, felhasi fájdalom	<u>Gyakori</u> Diarrhoea, hányás, hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	<u>Gyakori</u> Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Kiütések, száraz bőr	<u>Gyakori</u> Kiütések, viszketés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Izomgörcsök  <u>Gyakori</u> Myalgia, musculoskeletalis fájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori</u> Fáradékonyosság, gyengeség, láz	<u>Gyakori</u> Fáradékonyosság, gyengeség

<sup>o</sup> Az ASCT-n átesett, NDMM-ben szenvedő betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatokban súlyosként jelentett mellékhatások

<sup>\*</sup> Csak a súlyos gyógyszer mellékhatásokra vonatkozik

<sup>^</sup> Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése

<sup>a</sup> A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „pneumonia” gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: bronchopneumonia, lobaris pneumonia, pneumocystis jiroveci pneumonia, pneumonia, klebsiella pneumonia, legionella pneumonia, mycoplasma pneumonia, pneumococcus pneumonia, streptococcus pneumonia, víruspneumonia, tüdőbetegség, pneumonitis

<sup>b</sup> A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „sepsis” gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: bakteriális sepsis, pneumococcus sepsis, sepsis, septicus sokk, staphylococcus sepsis

<sup>c</sup> A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „perifériás neuropathia” gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás sensoros neuropathia, polyneuropathia.

<sup>d</sup> A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „mélyvénás thrombosis” gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: mélyvénás thrombosis, thrombosis, vénás thrombosis

### A MM-ben alkalmazott kombinációs terápiából származó adatok táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a myeloma multiplexben szenvedő, kombinációs kezelésben részesülő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok alapján készült. Az adatokat nem korrigálták a myeloma multiplexben végzett pivotális klinikai vizsgálatok során a betegség progressiójáig folytatott, lenalidomidot tartalmazó karokon a komparátor-karhoz viszonyítva alkalmazott hosszabb kezelési időtartam szerint (lásd 5.1 pont).

**2. táblázat. Klinikai vizsgálatok során dexametazonnal vagy melfalánnal és prednizonnal kombinációban alkalmazott lenalidomiddal kezelt myeloma multiplexes betegek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások**

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	<u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia <sup>◇</sup> , felső légúti fertőzés <sup>◇</sup> , bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunistá fertőzések) <sup>◇</sup> , nasopharyngitis, pharyngitis, bronchitis <sup>◇</sup>  <u>Gyakori</u> Sepsis <sup>◇</sup> , sinusitis <sup>◇</sup>	<u>Gyakori</u> Pneumonia <sup>◇</sup> , bacterialis, vírus- és gombafertőzések (például opportunistá fertőzések) <sup>◇</sup> , cellulitis <sup>◇</sup> , sepsis <sup>◇</sup> , bronchitis <sup>◇</sup>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<u>Nem gyakori</u> Basalsejtes carcinoma <sup>^,◇</sup> , laphámsejtes bőrrák <sup>^,◇,*</sup>	<u>Gyakori</u> Akut myeloid leukaemia <sup>◇</sup> , myelodysplasiás szindróma <sup>◇</sup> , a bőr laphámcarcinómája <sup>^,◇,**</sup>  <u>Nem gyakori</u> T-sejtes típusú akut leukaemia <sup>◇</sup> , basalsejtes carcinoma <sup>^,◇</sup> , tumorlízis szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia <sup>^,◇</sup> , thrombocytopenia <sup>^,◇</sup> , anaemia <sup>◇</sup> , vérzési zavar <sup>^</sup> , leukopenia  <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia <sup>^,◇</sup> , pancytopenia <sup>◇</sup>  <u>Nem gyakori</u> Haemolysis, autoimmun haemolyticus anaemia, haemolyticus anaemia	<u>Nagyon gyakori</u> Neutropenia <sup>^,◇</sup> , thrombocytopenia <sup>^,◇</sup> , anaemia <sup>◇</sup> , leukopenia  <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia <sup>^,◇</sup> , pancytopenia <sup>◇</sup> , haemolyticus anaemia  <u>Nem gyakori</u> Hypercoagulatio, coagulopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nem gyakori</u> Túlérzékenység <sup>^</sup>	
Endokrin betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Hypokalaemia <sup>◇</sup> , hyperglycaemia, hypocalcaemia <sup>◇</sup> , étvágycsökkenés, testsúlycsökkenés  <u>Gyakori</u> Hypomagnesaemia, hyperuricaemia, dehydratio <sup>◇</sup> , hypercalcaemia <sup>+</sup>	<u>Gyakori</u> Hypokalaemia <sup>◇</sup> , hyperglycaemia, hypocalcaemia <sup>◇</sup> , diabetes mellitus <sup>◇</sup> , hypophosphataemia, hyponatraemia <sup>◇</sup> , hyperuricaemia, köszvény, csökkent étvágy, testsúlycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	<u>Nagyon gyakori</u> Depresszió, insomnia  <u>Nem gyakori</u> Libido elvesztése	<u>Gyakori</u> Depresszió, insomnia,

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	<u>Nagyon gyakori</u> Perifériás neuropathia (kivéve motoros neuropathia), szédülés, tremor, dysgeusia, fejfájás  <u>Gyakori</u> Ataxia, egyensúlyzavar	<u>Gyakori</u> Cerebrovascularis esemény <sup>◇</sup> , szédülés, ájulás  <u>Nem gyakori</u> Intracranialis vérzés <sup>^</sup> , transiens ischaemiás attack, cerebralis ischaemia
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	<u>Nagyon gyakori</u> Cataracta, homályos látás  <u>Gyakori</u> Csökkent látásélesség, cataracta	<u>Gyakori</u> Cataracta  <u>Nem gyakori</u> Vakság
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	<u>Gyakori</u> Süketség (beleértve a hypacusist is), tinnitus	
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	<u>Gyakori</u> Pitvarfibrillatio <sup>◇</sup> , bradycardia  <u>Nem gyakori</u> Arrhythmia, QT-szakasz megnyúlása, pitvarremegés, ventricularis extrasystolék	<u>Gyakori</u> Myocardialis infarctus (az akut eseteket is beleértve) <sup>^,◇</sup> , pitvarfibrillatio <sup>◇</sup> , pangásos szívelégtelenség <sup>◇</sup> , tachycardia, szívelégtelenség <sup>◇</sup> , myocardialis ischaemia <sup>◇</sup>
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	<u>Nagyon gyakori</u> Vénás thromboemboliás események, főleg mélyvénás thrombosis és tüdőembólia <sup>^,◇</sup>  <u>Gyakori</u> Hypotensio <sup>◇</sup> , hypertonia, ecchymosis <sup>^</sup>	<u>Nagyon gyakori</u> Vénás thromboemboliás események, főleg mélyvénás thrombosis és tüdőembólia <sup>^,◇</sup>  <u>Gyakori</u> Vasculitis  <u>Nem gyakori</u> Ischaemia, perifériás ischaemia, intracranialis vénás sinus thrombosis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<u>Nagyon gyakori</u> Dyspnoe <sup>◇</sup> , epistaxis <sup>^</sup>	<u>Gyakori</u> Respirációs distress <sup>◇</sup> , dyspnoe <sup>◇</sup>

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Diarrhoea<sup>◇</sup>, obstipatio<sup>◇</sup>, hasi fájdalom<sup>◇</sup>, hányinger, hányás, dyspepsia</p> <p><u>Gyakori</u> Gastrointestinalis vérzés (például rectalis vérzés, aranyeres vérzés, pepticus fekély vérzés és gingiva vérzés)<sup>^</sup>, szájszárazság, stomatitis, dysphagia</p> <p><u>Nem gyakori</u> Colitis, typhlitis</p>	<p><u>Gyakori</u> Diarrhoea<sup>◇</sup>, obstipatio<sup>◇</sup>, hasi fájdalom<sup>◇</sup>, hányinger, hányás</p>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	<p><u>Gyakori</u> Kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények<sup>◇</sup></p> <p><u>Nem gyakori</u> Májelégtelenség<sup>^</sup></p>	<p><u>Gyakori</u> Cholestasis<sup>◇</sup>, kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények<sup>◇</sup></p> <p><u>Nem gyakori</u> Májelégtelenség<sup>^</sup></p>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Kiütések, pruritus</p> <p><u>Gyakori</u> Urticaria, hyperhidrosis, száraz bőr, hyperpigmentatio cutis, ekcéma, erythema</p> <p><u>Nem gyakori</u> A bőr elszíneződése, fényérzékenységi reakció</p>	<p><u>Gyakori</u> Kiütések</p>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Izomgörcsök, csontfájdalom<sup>◇</sup>, musculoskeletalis, valamint kötőszöveti fájdalom és diszkomfort (ideértve a hátfájást is<sup>◇</sup>), arthralgia<sup>◇</sup></p> <p><u>Gyakori</u> Izomgyengeség, ízületi duzzanat, myalgia</p>	<p><u>Gyakori</u> Izomgyengeség, csontfájdalom<sup>◇</sup>, musculoskeletalis, valamint kötőszöveti fájdalom és diszkomfort (ideértve a hátfájást is<sup>◇</sup>)</p> <p><u>Nem gyakori</u> Ízületi duzzanat</p>
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	<p><u>Nagyon gyakori</u> Veseelégtelenség (az akut eseteket is beleértve)<sup>◇</sup></p> <p><u>Gyakori</u> Haematuria<sup>^</sup>, vizeletretentio, vizeletinkontinencia</p> <p><u>Nem gyakori</u> Szerzett Fanconi-szindróma</p>	<p><u>Nem gyakori</u> Renalis tubularis necrosis</p>
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>	<p><u>Gyakori</u> Erectilis dysfunctio</p>	

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori</u> Fáradékonyság <sup>◊</sup> , oedema (például perifériás oedema), láz <sup>◊</sup> , gyengeség, influenzaszerű tünetegyüttes (melybe beletartozik a láz, köhögés, myalgia, mozgásszervi fájdalom, fejfájás és rigor)  <u>Gyakori</u> Mellkasi fájdalom, lethargia	<u>Gyakori</u> Fáradékonyság <sup>◊</sup> , láz <sup>◊</sup> , gyengeség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<u>Gyakori</u> Emelkedett C-reaktív protein szint	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	<u>Gyakori</u> Elesések, contusio <sup>^</sup>	

<sup>^</sup> Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése

<sup>◊</sup> Lenalidomid+dexametazon kombinációval vagy lenalidomid+melfalán+prednizon kombinációval kezel myeloma multiplexes betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatokban súlyosként jelentett mellékhatások

+ Csak a súlyos gyógyszer mellékhatásokra vonatkozik

\*A bőr laphámcarcinómájáról korábban kezelt myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban számoltak be, amelyekben a lenalidomid/dexametazon kezelést kontrollokkal hasonlították össze

\*\* A bőr laphámsejtes carcinómájáról újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban számoltak be, amelyekben a lenalidomid/dexametazon kezelést kontrollokkal hasonlították össze

#### A monoterápiából származó adatok táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatok a myelodysplasiás szindrómában és köpenysejtes lymphomában szenvedő, monoterápiában részesülő betegek bevonásával végzett fő klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok alapján készültek.

### 3. táblázat. Klinikai vizsgálatok során lenalidomiddal kezelt, myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások#

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	<u>Nagyon gyakori</u> Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunistá fertőzések) <sup>◊</sup>	<u>Nagyon gyakori</u> Pneumonia <sup>◊</sup>  <u>Gyakori</u> Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunistá fertőzések) <sup>◊</sup> , bronchitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Thrombocytopenia <sup>^,◊</sup> , neutropenia <sup>^,◊</sup> , leukopenia	<u>Nagyon gyakori</u> Thrombocytopenia <sup>^,◊</sup> , neutropenia <sup>^,◊</sup> , leukopenia  <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia <sup>^,◊</sup>
Endokrin betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Hypothyreosis	

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Étvágycsökkenés  <u>Gyakori</u> Vastűlterhelés, testtömeg-csökkenés	<u>Gyakori</u> Hyperglycaemia <sup>◇</sup> , csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek		<u>Gyakori</u> Megváltozott hangulat <sup>◇,~</sup>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Szédülés, fejfájás  <u>Gyakori</u> Paraesthesia	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		<u>Gyakori</u> Akut myocardialis infarctus <sup>^,◇</sup> , pitvarfibrillatio <sup>◇</sup> , szívelégtelenség <sup>◇</sup>
Érbetegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Hypertonia, haematoma	<u>Gyakori</u> Vénás thromboemboliás események, főleg mélyvénás thrombosis és tüdőembólia <sup>^,◇</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Epistaxis <sup>^</sup>	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Hasmenés <sup>◇</sup> , hasi fájdalom (a has felső részén is), hányinger, hányás, obstipatio  <u>Gyakori</u> Szájszárazság, dyspepsia	<u>Gyakori</u> Diarrhoea <sup>◇</sup> , hányinger, fogfájás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Gyakori</u> Kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények	<u>Gyakori</u> Kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Kiütések, száraz bőr, pruritus	<u>Gyakori</u> Kiütések, pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Izomgörcsök, csont- és izomrendszeri fájdalom (ideértve a hátfájást <sup>◇</sup> és végtagfájdalmat), arthralgia, myalgia	<u>Gyakori</u> Hátfájás <sup>◇</sup>
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		<u>Gyakori</u> Veseelégtelenség <sup>◇</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori</u> Fáradékonyság, perifériás oedema, influenzaszerű tünetegyüttes (melybe beletartozik a láz, köhögés, pharyngitis, myalgia, csont- és izomrendszeri fájdalom, fejfájás)	<u>Gyakori</u> Láz

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Gyakori Elesések

^Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése

°A myelodysplasiás szindrómák tárgyában végzett klinikai vizsgálatok során súlyosként jelentett nemkívánatos események.

˘A hangulatváltozást gyakori súlyos nemkívánatos eseményként jelentették a myelodysplasiás szindrómák tárgyában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok során; 3. vagy 4. súlyossági fokú nemkívánatos eseményként viszont nem jelentették.

Az alkalmazási előírásban történő feltüntetéshez alkalmazott algoritmus: A III. fázisú vizsgálatban alkalmazott algoritmussal rögzített valamennyi gyógyszer mellékhatás feltüntetésre került az EU alkalmazási előírásban. Ezekre a gyógyszer mellékhatásokra vonatkozóan elvégezték a II. fázisú vizsgálatban alkalmazott algoritmussal rögzített gyógyszer mellékhatások gyakoriságainak további ellenőrzését, és amennyiben a gyógyszer mellékhatás nagyobb gyakorisággal fordult elő a II. fázisú vizsgálat során, mint a III. fázisú vizsgálat során, az eseményt a II. fázisú vizsgálat során tapasztalt gyakorisággal tüntették fel az EU alkalmazási előírásban.

# Myelodysplasiás szindróma esetén alkalmazott algoritmus:

- Myelodysplasiás szindróma III. fázisú vizsgálata (kettős-vak biztonságossági populáció, a lenalidomid 5/10 mg és placebo közötti különbség az eredeti adagolási rend szerint legalább 2 vizsgálati személy esetében)
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 2%-os aránykülönbséggel lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1%-os aránykülönbség lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1%-os aránykülönbséggel lépett fel.
- Myelodysplasiás szindrómák II. fázisú vizsgálata
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek legalább 5%-ánál fordult elő.
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek 1%-ánál fordult elő.
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek 1%-ánál fordult elő.

#### 4. táblázat. Klinikai vizsgálatok során lenalidomiddal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	<u>Nagyon gyakori</u> Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések) <sup>°</sup> , nasopharyngitis, pneumonia <sup>°</sup>  <u>Gyakori</u> Sinusitis	<u>Gyakori</u> Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések) <sup>°</sup> , pneumonia <sup>°</sup>
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<u>Gyakori</u> Tumor fellángolási reakció	<u>Gyakori</u> Tumor fellángolási reakció, laphámsejtes bőrrák <sup>^,°</sup> , basalsejtes carcinoma <sup>^,°</sup>
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Thrombocytopenia <sup>^,°</sup> , neutropenia <sup>^,°</sup> , leukopenia <sup>°</sup> , anaemia <sup>°</sup>  <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia <sup>^,°</sup>	<u>Nagyon gyakori</u> Thrombocytopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^,°</sup> , anaemia <sup>°</sup>  <u>Gyakori</u> Lázás neutropenia <sup>^,°</sup> , leukopenia <sup>°</sup>



Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Étvágy csökkenés, testtömeg-csökkenés, hypokalaemia  <u>Gyakori</u> Dehydratio <sup>◇</sup>	<u>Gyakori</u> Dehydratio <sup>◇</sup> , hyponatraemia, hypocalcaemia
Pszichiátriai kórképek	<u>Gyakori</u> Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Dysgeusia, fejfájás, perifériás neuropathia	<u>Gyakori</u> Perifériás szenzoros neuropathia, letargia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<u>Gyakori</u> Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		<u>Gyakori</u> Myocardialis infarctus (köztük akut esetek) <sup>^,◇</sup> , szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Hypotonia <sup>◇</sup>	<u>Gyakori</u> Mélyvénás thrombosis <sup>◇</sup> , tüdőembólia <sup>^,◇</sup> , hypotonia <sup>◇</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Dyspnoe <sup>◇</sup>	<u>Gyakori</u> Dyspnoe <sup>◇</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nagyon gyakori</u> Hasmenés <sup>◇</sup> , hányinger <sup>◇</sup> , hányás <sup>◇</sup> , obstipatio  <u>Gyakori</u> Hasi fájdalom <sup>◇</sup>	<u>Gyakori</u> Hasmenés <sup>◇</sup> , hasi fájdalom <sup>◇</sup> , obstipatio
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Kiütések (köztük allergiás dermatitis), pruritus  <u>Gyakori</u> Éjszakai verejtékezés, száraz bőr	<u>Gyakori</u> Kiütések
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<u>Nagyon gyakori</u> Izomgörcsök, hátfájás  <u>Gyakori</u> Arthralgia, végtagfájdalom, izomgyengeség <sup>◇</sup>	<u>Gyakori</u> Hátfájás, izomgyengeség <sup>◇</sup> , arthralgia, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		<u>Gyakori</u> Veseelégtelenség <sup>◇</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<u>Nagyon gyakori</u> Fáradékonyság, gyengeség <sup>◇</sup> , perifériás oedema, influenzaszerű tünetegyüttes (melybe beletartozik a láz <sup>◇</sup> , köhögés)  <u>Gyakori</u> Hidegrázás	<u>Gyakori</u> Láz <sup>◇</sup> , gyengeség <sup>◇</sup> , fáradékonyság

<sup>^</sup>Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése

<sup>°</sup>A köpenysejtes lymphoma tárgyában végzett klinikai vizsgálatok során súlyosként jelentett nemkívánatos események.

Köpenysejtes lymphoma esetén alkalmazott algoritmus:

- Köpenysejtes lymphoma II. fázisú kontrollos vizsgálata
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 2%-os aránykülönbséggel lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1,0%-os aránykülönbség lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1,0%-os aránykülönbséggel lépett fel.
- Köpenysejtes lymphoma egykarú, II. fázisú vizsgálata
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amelyről 2 vagy több vizsgálati személynél számoltak be;
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amelyről 2 vagy több vizsgálati személynél számoltak be.

*A forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalása*

A pivotális klinikai vizsgálatokban azonosított fenti mellékhatások mellett az alábbi táblázat a forgalomba hozatal utáni adatokból összegyűjtött adatok alapján készült.

**5. táblázat. A forgalomba hozatal után lenalidomiddal kezelt betegek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások**

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	<u>Nem ismert</u> Vírusfertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját	<u>Nem ismert</u> Vírusfertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		<u>Ritka</u> Tumorfízis szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nem ismert</u> Szerzett haemophilia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<u>Nem ismert</u> Szolid szervtranszplantatum rejectio	
Endokrin betegségek és tünetek	<u>Gyakori</u> Hyperthyreosis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		<u>Nem ismert</u> Interstitialis pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		<u>Nem ismert</u> Pancreatitis, gastrointestinalis perforatio (beleértve a diverticulumok, a vékonybél és a vastagbél perforációját is) <sup>^</sup>
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<u>Nem ismert</u> Akut májelégtelenség <sup>^</sup> , toxikus hepatitis <sup>^</sup> , cytolyticus hepatitis <sup>^</sup> , cholestaticus hepatitis <sup>^</sup> , kevert cytolyticus/cholestaticus hepatitis <sup>^</sup>	<u>Nem ismert</u> Akut májelégtelenség <sup>^</sup> , toxikus hepatitis <sup>^</sup>

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszer mellékhatás/gyakoriság	3–4-es súlyossági fokú gyógyszer mellékhatások /gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<u>Nem ismert</u> Vírusfertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját	<u>Nem ismert</u> Vírusfertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		<u>Nem gyakori</u> Angiooedema  <u>Ritka</u> Stevens–Johnson-szindróma <sup>^</sup> , toxicus epidermalis necrolysis <sup>^</sup>  <u>Nem ismert</u> Leukocytoclasticus vasculitis, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) <sup>^</sup>

<sup>^</sup>Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése

### Válogatott mellékhatások ismertetése

#### Teratogenitás

A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert humán teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető születési rendellenességeket okoz. A lenalidomid majmokban a talidomidnál leírtakhoz hasonló malformációkat okozott (lásd 4.6 és 5.3 pont). Ha a lenalidomidot terhesség alatt alkalmazzák, embernél a lenalidomid teratogén hatása várható.

#### Neutropenia és thrombocytopenia

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: ASCT-n átesett, lenalidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek

Az ASCT-t követően végzett lenalidomid fenntartó kezelés a 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb előfordulási gyakoriságával jár a placebo fenntartó kezeléshez képest [32,1% vs. 26,7% (16,1% vs. 1,8% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban, illetve 16,4% vs. 0,7% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. A kezeléssel eredő nemkívánatos eseményként a CALGB 100104 vizsgálatban a betegek 2,2%-ánál, az IFM 2005-02 vizsgálatban pedig a betegek 2,4%-ánál számoltak be a lenalidomid-kezelés abbahagyásához vezető neutropeniáról. 4. súlyossági fokú neutropeniáról mindkét vizsgálatban hasonló gyakoriságokkal számoltak be a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [0,4% vs. 0,5% (0,4% vs. 0,5% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 0,3% vs. 0% az IFM 2005-02 vizsgálatban].

Az ASCT-t követően végzett lenalidomid fenntartó kezelés a 3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopenia magasabb előfordulási gyakoriságával jár a placebo fenntartó kezeléshez képest [37,5% vs. 30,3% (17,9% vs. 4,1% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 13,0% vs. 2,9% az IFM 2005 02 vizsgálatban].

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: a trasnszplantációra alkalmatlan, kis dóziszú dexametazonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a lenalidomid kombinálása kis dóziszú dexametazonnal a 4. súlyossági fokú neutropenia kisebb gyakoriságával járt együtt (8,5% az Rd- és Rd18-karon, szemben az MPT-karon észlelt 15%-kal). 4. súlyossági fokú neutropeniát ritkán figyeltek meg (0,6% az Rd- és Rd18-karon, szemben az MPT-karon észlelt 0,7%-kal).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a lenalidomid kombinálása kis dóziszú dexametazonnal a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia kisebb gyakoriságával járt együtt (8,1% az Rd- és Rd18-karon, szemben az MPT-karon észlelt 11%-kal).

- Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra alkalmatlan, melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a lenalidomid kombinálása melfalánnal és prednizonnal a 4. súlyossági fokú neutropenia nagyobb gyakoriságával járt együtt (34,1% az MPR+R/MPR+p-karon, szemben az MPp+p-karon észlelt 7,8%-kal). A 4. súlyossági fokú lázas neutropenia nagyobb gyakoriságát figyelték meg (1,7% MPR+R/MPR+p-karon, szemben a MPp+p-karon észlelt 0,0%-kal).

A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal történő kombinálása újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia nagyobb gyakoriságával jár (40,4% a MPR+R/MPR+p-vel kezelt betegeknél, szemben a MPp+p-vel kezelt betegeknél észlelt 13,7%-kal).

- Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek

A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés a 4-es súlyossági fokú neutropenia nagyobb incidenciájával jár (5,1% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek és 0,6% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén). Esetenként 4-es súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódokat figyelték meg (0,6% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén).

A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés 3-as és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia nagyobb incidenciájával jár (sorrendben 9,9% és 1,4% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 2,3% és 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén).

- Myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek

Myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3., illetve 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár (a III. fázisú vizsgálat során 74,6% a lenalidomiddal kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegek 14,9%-os értékéhez képest). Hármas, illetve 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódokat a lenalidomiddal kezelt betegek 2,2%-ánál figyelték meg, a placebóval kezelt betegek 0,0%-os értékéhez képest. A lenalidomid-kezelés a 3., illetve 4. súlyossági fokú thrombocytopenia magasabb incidenciájával jár (a III. fázisú vizsgálat során 37% a lenalidomiddal kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegek 1,5%-os értékéhez képest).

- Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek

Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3., illetve 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár (a II. fázisú vizsgálat során 43,7% a lenalidomiddal kezelt betegeknél a kontroll-kar betegeinek 33,7%-os értékéhez képest). Hármas, illetve 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódokat a lenalidomiddal kezelt betegek 6,0%-ánál figyelték meg, a kontroll-kar betegeinek 2,4%-os értékéhez képest.

#### Vénás thromboembolia

Myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a lenalidomid dexametazonnal kombinációban történő alkalmazása a mélyvénás thrombosis és a tüdőembólia fokozott kockázatával jár, illetve kisebb mértékben a lenalidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban vagy myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, a lenalidomid-monoterápiával kezelt, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél is fokozott a kockázat (lásd 4.5 pont). Az erythropoetikus szerek egyidejű alkalmazása vagy a kórtörténetben szereplő mélyvénás thrombosis is növelheti a thrombosis kockázatát ezeknél a betegeknél.

#### Myocardialis infarctus

A lenalidomidot kapó betegeknél myocardialis infarctusról számoltak be, különösen azoknál, akik az ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek.

#### Vérzéses zavarok

A vérzéses zavarok többféle szervrendszer alatt vannak felsorolva: vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek; idegrendszeri betegségek és tünetek (intracranialis vérzés), légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek (epistaxis), emésztőrendszeri betegségek és tünetek (fogínyvérzés, aranyeres vérzés, rectalis vérzés); vese- és húgyúti betegségek és tünetek (haematuria); sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények (contusio) és érbetegségek és tünetek (ecchymosis).

#### Allergiás reakciók

Beszámoltak allergiás/túlérzékenységi reakciók előfordulásáról. A szakirodalomban a lenalidomid és a talidomid közötti lehetséges keresztreakcióról számoltak be.

#### Súlyos bőrreakciók

Beszámoltak súlyos bőrreakciók, többek között SJS, TEN és DRESS előfordulásáról a lenalidomid alkalmazásakor. Olyan betegek, akiknek a kórtörténetében talidomid-kezeléssel összefüggő, súlyos bőrkiütés szerepel, nem kaphatnak lenalidomidot (lásd 4.4 pont).

#### Második primer tumorok

Klinikai vizsgálatokban korábban lenalidomiddal/dexametazonnal kezelt myelomás betegekben a kontrollcsoporthoz viszonyítva, mely főként basalsejtes és laphámsejtes bőrrákos betegekből állt.

#### Akut myeloid leukémia

- Myeloma multiplex

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben végzett klinikai vizsgálatok során AML eseteit figyelték meg a lenalidomidot melfalánnal kombinációban szedő betegeknél, illetve közvetlenül HDM/ASCT alkalmazását követően (lásd 4.4 pont). Ezt a növekedést kis dózisú dexametazonnal kombinációban lenalidomidot szedő, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során nem figyelték meg a melfalánnal és prednizzonnal kombinációban adott talidomid-kezeléshez képest.

- Myelodysplasiás szindrómák

A kiindulási változók, köztük a komplex citogenetikai rendellenességek és a TP53-mutáció AML-vá történő progresszióval járnak együtt azoknál a betegeknél, akik transzfúzió-dependensek és Del (5q) mutációval rendelkeznek (lásd 4.4 pont). Az AML-vá történő progresszió becslést 2 éves kumulatív kockázata izolált Del (5q) mutációval rendelkező betegeknél 13,8% volt, szemben a Del (5q) mutációval és egy további citogenetikai rendellenességgel rendelkező betegek 17,3%-os, valamint a komplex karyotípus rendellenességgel rendelkezők 38,6%-os gyakoriságával.

A lenalidomiddal egy myelodysplasiás szindrómákban végzett klinikai vizsgálat post-hoc elemzése során az AML-vá történő progresszió becslést 2 éves gyakorisága 27,5% volt az IHC-p53 pozitív, és 3,6% az IHC-p53 negatív betegeknél ( $p = 0,0038$ ) (lásd 4.8 pont). Az IHC-p53 pozitív betegeknél az AML-vá történő progresszió alacsonyabb gyakoriságát figyelték meg azok között a betegek között, akiknél terápiás válaszként sikerült transzfúzió-independenciát elérni (11,1%), mint azoknál, akik nem mutattak ilyen választ (34,8%).

#### Májbetegségek

A forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokról számoltak be (a gyakoriság ismeretlen): akut májelégtelenség és cholestasis (mindkettő potenciálisan fatális), toxicus hepatitis, cytolyticus hepatitis és kevert cytolyticus/cholestaticus hepatitis.

#### Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis ritka eseteit figyelték meg, köztük néhányat a lenalidomid egy sztatinnal együtt történő alkalmazása mellett.

#### Pajzsmirigybetegségek

Hypothyreosis és hyperthyreosis esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont: Pajzsmirigybetegségek).

#### Tumor fellángolási reakció és tumor lízis szindróma

Az MCL-002 vizsgálatban a lenalidomiddal kezelt betegek körülbelül 10%-a tapasztalt TFR-t a kontroll-karon észlelt 0%-kal szemben. Az események többsége az 1. ciklusban lépett fel, valamennyit a kezeléssel összefüggésben állónak ítélték, és a jelentett események többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt. Azok a betegek lehetnek kitéve a TFR kockázatának, akiknél a diagnózis felállításakor magas a MIPI, vagy a kezelés megkezdésekor nagy méretű (legalább egy elváltozás leghosszabb átmérője  $\geq 7$  cm) a daganatos elváltozás. Az MCL-002 vizsgálatban mindkét kezelési karon egy beteg esetében számoltak be TLS-ről. Az MCL-001 számú alátámasztó vizsgálatban a vizsgálati alanyok körülbelül 10%-a tapasztalt TFR-t, az összes jelentett esemény 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és az összes eseményt a kezeléssel összefüggésben állónak ítélték. Az események többsége az 1. ciklusban lépett fel. Az MCL-001 vizsgálatban nem számoltak be TLS-ről (lásd 4.4 pont).

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A lenalidomiddal végzett kezelés alatt gastrointestinalis perforációkról számoltak be. A gastrointestinalis perforatio septicus szövődményekhez vezethet, és végzetes kimenetellel járhat.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A lenalidomid-túlادagolás kezeléséről nem áll rendelkezésre adat, habár néhány beteg az adagbeállítási vizsgálatok során maximum 150 mg-os adagot is kapott, illetve egyszeri dózissal végzett vizsgálatok során néhány beteg akár 400 mg-os adagot is kapott. A dóziskorlátozó toxicitás ezekben a vizsgálatokban alapvetően hematológiai jellegű volt. Túlادagolás esetén a beteget támogató kezelésben kell részesíteni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Egyéb immunszuppresszánsok. ATC kód: L04AX04.

#### Hatásmechanizmus

A lenalidomid hatásmechanizmusa antineoplastikus, antiangiogenetikus, proerythropoetikus és immunmoduláns jellegű. A lenalidomid bizonyos haematopoetikus tumorsejtek (beleértve a plazmában az MM tumorsejtek és az 5-ös kromoszóma deléciójával járó tumorsejtek) proliferációját gátolja, továbbá serkenti a T-sejtes és a természetes ölüsejtek által közvetített sejtes immunitás kialakulását, növeli a T-sejtek és természetes ölüsejtek számát, gátolja az angiogenezist az endothel sejtek migrációjának és adhéziójának, valamint a mikroerek kialakulásának gátlásával, növeli a CD34+ haematopoetikus őssejtek magzati hemoglobin termelését, és gátolja monociták proinflammatorikus citokintermelését (pl. TNF- $\alpha$  és IL-6).

Del (5q) myelodysplasiás szindrómákban kimutatták, hogy a Del (5q) sejtek apoptózisának fokozásával a lenalidomid szelektíven gátolta a kóros klónt.

A lenalidomid közvetlenül a cereblonhoz, az E3 ubiquitin ligáz-enzim komplexum cullin-gyűrűjéhez kötődik, amely dezoxiribonukleinsav (DNS) károsodás-kötő protein 1-et (DDB1), cullin 4-et (CUL4) és cullin 1-regulátorokat (Roc 1) tartalmaz. Lenalidomid jelenlétében a cereblon a lymphoid transzkripciós faktor Aiolos és Ikaros szubsztrát proteinekhez kötődik, ami ubiquitinálódásukhoz és ezt követő lebomlásukhoz vezet, citotoxikus és immunmoduláló hatásokat eredményezve.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A lenalidomidot két, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben végzett III. fázisú vizsgálat, két, kiújult refrakter myeloma multiplexben végzett III. fázisú vizsgálat, egy myelodysplasiás szindrómákban végzett III. fázisú és egy II. fázisú vizsgálat, valamint egy köpenysejtes lymphomában végzett II. fázisú vizsgálat során értékelték az alábbiakban leírtak szerint.

#### Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex

- Lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés ASCT-n átesett betegeknél

A lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, 2 karú, párhuzamos csoportos, placebo kontrollos vizsgálatban, a CALGB 100104 és az IFM 2005-02 vizsgálatban értékelték:

#### *CALGB 100104*

A vizsgálatba való bevonásra azok a 18 és 70 év közötti életkorú, kezelést igénylő, aktív MMben szenvedő betegek voltak alkalmasak, akiknél a kezdeti kezelés után a betegség nem mutatott progressziót.

A betegeket az ASCT-t követő 90–100 napon belül 1:1 arányban randomizálták vagy lenalidomiddal, vagy placebóval végzett fenntartó kezelésre. A fenntartó adag naponta egyszer 10 mg volt az ismétlődő 28 napos ciklusok 1–28. napján (amit 3 hónap után dóziskorlátozó toxicitás hiányában naponta egyszer 15 mg-ig emeltek), és a kezelést a betegség progressziójáig kellett folytatni.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a randomizálástól a betegség progressziójáig vagy a beteg haláláig (amelyik hamarabb következett be) eltelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a teljes túlélés végpont megítéléséhez. Összesen 460 beteget randomizáltak: 231 beteg lenalidomidot és 229 beteg placebót kapott. A demográfiai és a betegséggel kapcsolatos adatok hasonlóak voltak a vizsgálat két karjában.

A PFS előre tervezett, időközi analízise küszöbének túllépése után az adatellenőrző bizottság javaslatának megfelelően megszüntették a vizsgálatban a betegek vak kezelését. A vak kezelés megszüntetése után a placebocsoport betegei a betegség progressziója előtt áttérhettek a lenalidomidra.

A PFS-eredmények a vak kezelés megszüntetésekor, egy előre tervezett időközi elemzés után, 2009. december 17-ig (15,5 hónap követés után) a betegség progressziója vagy a halál kockázatának 62%-os csökkenését mutatták a lenalidomid esetén (HR = 0,38; 95%-os CI 0,27; 0,54; p <0,001). A medián összesített PFS 33,9 hónap volt (95%-os CI NE, NE) a lenalidomid-karon, míg 19,0 hónap (95%-os CI 16,2, 26,5) a placebokaron.

A PFS kedvezőbb alakulása megfigyelhető volt a teljes remissziót elérő betegek alcsoportjában és a teljes remissziót el nem érő betegek alcsoportjában is.

A PFS-eredmények a vak kezelés megszüntetésekor, 2016. február 1-ig kapott adatokkal a 6. táblázatban találhatóak:

A vizsgálat eredményeit 2016. február 1-ig tartó adatbázis lezárási dátummal a 6. táblázat mutatja be.

#### **6. táblázat: Az összesített hatásossági adatok összefoglalása**

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
<b>PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján a vak kezelés megszüntetésekor</b>		
Medián <sup>a</sup> PFS idő, hónap (95%-os CI) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9, 71,1)	<b>29,4</b> (20,7, 35,5)
HR [95%-os CI] <sup>c</sup> ; p-érték <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,76); <0,001	
<b>PFS2<sup>e</sup></b>		
PFS2 medián <sup>a</sup> ideje, hónap (95%-os CI) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3, 101,8)	<b>52,8</b> (41,3, 64,0)
HR [95%-os CI] <sup>c</sup> ; p-érték <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,78); <0,001	
<b>Teljes túlélés</b>		
Medián <sup>a</sup> OS idő, hónap (95%-os CI) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8, NE)	<b>84,2</b> (71,0, 102,7)

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
8 éves túlélési arány, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95%-os CI] <sup>c</sup> ; p-érték <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46; 0,81); <0,001	
<b>Követés</b>		
Medián <sup>f</sup> (min, max), hónap: összes túlélő beteg	<b>81,9</b> (0,0, 119,8)	<b>81,0</b> (4,1, 119,5)

CI = konfidencia intervallum (confidence interval); HR = relatív hazard (hazard ratio); max = maximum; min = minimum; NE = nem becsülhető meg (not estimable); OS = teljes túlélés (overall survival); PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival);

<sup>a</sup> A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul.

<sup>b</sup> A mediánra vonatkozó 95%-os CI.

<sup>c</sup> A jelzett kezelési karokra vonatkozó kockázat függvényeket összehasonlító Cox-féle arányos hazard modell alapján.

<sup>d</sup> A p-érték a jelzett kezelési karok Kaplan-Meier görbéi közötti különbségek nem rétegzett lograng próbáján alapul.

<sup>e</sup> Feltároló végpont (PFS2). A placebokaron a vak kezelés megszüntetése után, a betegség progressziója előtt lenalidomiddal kezelt betegek kezelését nem tekintették második vonalbeli terápiának.

<sup>f</sup> ASCT után az összes túlélő vizsgálati alanynál végzett követés medián időtartama.

**Az adatbázis lezárása:** 2009. december 17. és 2016. február 1.

### IFM 2005-02

A vizsgálatba való bevonásra a diagnózis felállításának időpontjában 65 évesnél fiatalabb, ASCT-n átesett, és a haematológiai értékek rendeződésének időpontjára legalább stabil betegséget jelentő terápiás választ elérő betegek voltak alkalmasak. A betegeket 2 ciklusnyi lenalidomid konszolidációs kezelés (25 mg/nap a 28 napos ciklus 1-21. napján) után 1:1 arányban randomizálták vagy lenalidomiddal vagy placebóval végzett fenntartó kezelésre (naponta egyszer 10 mg az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján, amit 3 hónap után dóziskorlátozó toxicitás hiányában naponta egyszer 15 mg-ig emeltek). A kezelést a betegség progressziójáig folytatták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a randomizálástól a betegség progressziójáig vagy a beteg haláláig (amelyik hamarabb következett be) eltelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a teljes túlélés végpont megítéléséhez. Összesen 614 beteget randomizáltak: 307 beteg lenalidomidot és 307 beteg placebót kapott.

A PFS előre tervezett, időközi értékelése küszöbének túllépése után az adatellenőrző bizottság javaslatának megfelelően megszüntették a vizsgálatban a betegek vak kezelését. A vak kezelés megszüntetése után a placebocsoport betegei nem tértek át a lenalidomid-kezelésre a betegség progressziója előtt. Biztonsági intézkedésként a lenalidomid-kart megszüntették, miután különbséget találtak a második primer tumorok tekintetében (lásd 4.4 pont).

A PFS eredményei az előre tervezett, időközi analízise küszöbének túllépése után a vak kezelés megszüntetésekor, 2010. július 7-ig (31,4 hónap követés után), azt mutatták, hogy a betegség progressziója vagy a halál kockázata a lenalidomid-kezelés estén 48%-kal kisebb volt (HR = 0,52; 95%-os CI 0,41; 0,66; p < 0,001). A medián összesített PFS 40,1 hónap volt (95%-os CI 35,7; 42,4) a lenalidomid-karon, illetve 22,8 hónap (95%-os CI 20,7; 27,4) a placebokaron.

A PFS kedvezőbb alakulása kisebb mértékű volt a teljes remissziót elérő betegek als csoportjában, mint a teljes remissziót el nem érő betegek als csoportjában.

A PFS frissített értéke a 2016. február 1-ig tartó adatgyűjtés alapján (96,7 hónapos követés) továbbra is kedvezőbb PFS-t mutat: HR = 0,57 (95%-os CI 0,47; 0,68; p < 0,001). A medián összesített PFS 44,4 hónap volt (95%-os CI 39,6, 52,0) a lenalidomid-karban, illetve 23,8 hónap (95%-os CI 21,2, 27,3) a placebokaron. A PFS2 esetén a megfigyelt HR 0,80 (95%-os CI 0,66; 0,98; p = 0,026) volt a lenalidomid-csoportban a placebóhoz képest. A medián összesített PFS2 69,9 hónap volt (95%-os CI 58,1, 80,0) volt a lenalidomid-csoportban, a placebocsoportban pedig 58,4 hónap (95%-os CI 51,1, 65,0). A teljes túlélésre vonatkozó HR: 0,90 (95%-os CI 0,72; 1,13; p = 0,355) a lenalidomid-csoportban a placebóhoz képest. A teljes túlélés medián időtartama 105,9 hónap volt (95%-os CI 88,8, NE) a lenalidomid-karon, illetve 88,1 hónap (95%-os CI 80,7, 108,4) a placebokaron.

- A lenalidomid dexametazonnal kombinációban őssejt-transzplantációra nem alkalmas betegeknél



A lenalidomid biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű három karos vizsgálatban (MM-020) értékelték 65 éves vagy idősebb betegeknek, illetve olyan 65 évesnél fiatalabb betegeknek, akik nem voltak alkalmasak összejt-transzplantációra, mivel nem egyeztek bele az összejt-transzplantációba, vagy az összejt- a költségek miatt vagy egyéb okokból transzplantáció nem volt elérhető számukra. A vizsgálat során (MM-020) a két különböző ideig (vagyis a betegség progressziójáig [Rd-kar], vagy legfeljebb tizenhét 28 napos cikluson át [72 hét, Rd18-kar]) alkalmazott lenalidomid és dexametazon kombinációt (Rd) hasonlították össze a legfeljebb tizenkét 28 napos cikluson át (72 hét) adott melfalan, prednizon és talidomid kombinációval (MPT). A vizsgálatra alkalmas betegeket a 3 kezelési kar egyikére randomizálták (1:1:1 arányban). A betegeket a randomizáció során rétegezték az életkoruk ( $\leq 75$  év vs.  $>75$  év), a stádium (I-es és II-es ISS stádium, vs. III. stádium), valamint az ország szerint.

Az Rd- és a Rd18-karon a betegek naponta egyszer 25 mg lenalidomidot szedtek a 28 napos ciklusok 1-21. napján, a protokoll szerint. 40 mg dexametazont adagoltak naponta egyszer, mindegyik 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. Az Rd- és az Rd18-karon az életkor és a veseműködés szerint módosították a kezdő dózist és a kezelési rendet (lásd 4.2 pont). A 75 év feletti betegek 20 mg-os dexametazon adagot kaptak naponta egyszer mindegyik 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A vizsgálat során valamennyi beteg profilaktikus antikoagulációs kezelésben részesült (alacsony molekulásúlyú heparin, warfarin, heparin, kis dózisu aszpirin).

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) volt. Összesen 1623 beteget vontak be a vizsgálatba, közülük 535 beteget randomizáltak az Rd-karra, 541 beteget az Rd18-karra és 547 beteget az MPT-karra. A betegek demográfiai adatai és a betegségre vonatkozó kiindulási jellemzői mindhárom karon kiegyensúlyozottak voltak. A vizsgálati alanyoknál általában előrehaladott stádiumú betegség állt fenn: a teljes vizsgálati populáció 41%-ának volt az ISS szerinti III. stádiumú betegsége, és 9%-ánál állt fenn súlyos veseelégtelenség (kreatinine-clearance [CLcr]  $< 30$  ml/perc). A medián életkor a 3 karon 73 év volt.

A PFS, PFS2 és OS 2014. március 3-i adatbázis lezárási dátummal elvégzett frissített elemzése tekintetében, ahol a medián utánkövetési idő valamennyi túlélő vizsgálati személy esetében 45,5 hónap volt, a vizsgálat eredményeit a 7. táblázat mutatja be:

**7. táblázat. Az összesített hatásossági adatok összefoglalása**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján – (hónap)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS idő, hónap (95%-os CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95%-os CI] <sup>c</sup> ; p-érték <sup>d</sup>			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); $<0,001$		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $<0,001$		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
<b>PFS2<sup>c</sup> – (hónap)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS2 idő, hónap (95%-os CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95%-os CI] <sup>c</sup> ; p-érték <sup>d</sup>			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86); $<0,001$		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
<b>Összesített túlélés (hónap)</b>			
Medián <sup>a</sup> OS idő, hónap (95%-os CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95%-os CI] <sup>c</sup> ; p-érték <sup>d</sup>			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		

	<b>Rd</b> (N = 535)	<b>Rd18</b> (N = 541)	<b>MPT</b> (N = 547)
Utánkövetés (hónap)			
Medián <sup>f</sup> (min, max): összes beteg	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Myeloma válasz<sup>g</sup> n (%)</b>			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Összesített válasz: CR, VGPR vagy PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>A válasz időtartama – (hónap)<sup>h</sup></b>			
Medián <sup>a</sup> (95%-os CI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = myeloma elleni terápia; CI = konfidencia-intervallum (confidence interval); CR = teljes válasz (complete response); d = kis dózisu dexametazon; HR = hazard arány (hazard ratio); IMWG = Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group); IRAC = Független Válasz Elbíró Bizottság (Independent Response Adjudication Committee); M = melfalán; max = maximum; min = minimum; NE = nem határozható meg (not estimable); OS = összesített túlélés (overall survival); P = prednizon; PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival); PR = részleges válasz (partial response); R = lenalidomid; Rd = a progresszió dokumentálásáig adott Rd; Rd18 = □ 18 cikluson át adott Rd; SE = standard hiba (standard error); T = talidomid; VGPR = nagyon jó részleges válasz (very good partial response); vs = versus.

<sup>a</sup> A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul

<sup>b</sup> A medián 95%-os CI-a.

<sup>c</sup> A jelzett kezelési karokra vonatkozó kockázat-függvényeket összehasonlító Cox-féle arányos hazard modell alapján.

<sup>d</sup> A p-érték a jelzett kezelési karok Kaplan-Meier görbéi közötti különbségek nem rétegzett lograng-próbáján alapul.

<sup>e</sup> Feltároló végpont (PFS2)

<sup>f</sup> A medián egyváltozós statisztikai adat az adatok kizárására végzett korrekció nélkül.

<sup>g</sup> A vizsgálat kezelési fázisa során a legkedvezőbbnek ítélt válasz (az egyes válaszkategóriák meghatározásait illetően Adatbázis lezárásának dátuma = 2013. május 24.

<sup>h</sup> az adatbázis lezárása: 2013. május 24.

- A transzplantációra nem alkalmas betegeknél melfalánnal és prednizzonnal kombinációban alkalmazott lenalidomid, majd fenntartó terápia

A lenalidomid biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, 3-karú vizsgálatban (MM-015) értékelték, amelyet 65 éves vagy idősebb betegekké végeztek, akiknek a szérum kreatininszintje 2,5 mg/dl alatt volt. A vizsgálatban a melfalánnal és prednizzonnal kombinációban alkalmazott lenalidomid- (MPR) kezelést – a betegség progressziójáig alkalmazott fenntartó lenalidomid-terápiával vagy anélkül - hasonlították össze melfalán-prednizon-kezeléssel legfeljebb 9 cikluson át. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 kezelési kar egyikére. A betegeket a randomizálás során életkor ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  év) és stádium (ISS; I. és II. vs. III. stádium) szerint rétegezték.

Ebben a vizsgálatban az MPR kombinációs terápia (melfalán 0,18 mg/kg szájon át az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján; prednizon 2 mg/kg szájon át az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján; és lenalidomid 10 mg/nap szájon át, az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján) indukciós kezelésként, legfeljebb 9 cikluson át alkalmazva. Azok a betegek, akik befejezték a 9 ciklust, illetve akik intolerancia miatt nem tudták befejezni a 9 ciklust, fenntartó terápiával folytatták a kezelést, amelyet 10 mg szájon át adott lenalidomiddal kezdtek az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, és a betegség progressziójáig folytattak.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) volt. Összesen 459 beteget vontak be a vizsgálatba, akik közül 152 beteget randomizáltak az MPR+R-karra, 153 beteget az MPR+p-karra és 154 beteget az MPp+p-karra. A betegek demográfiai adatai és a betegséggel kapcsolatos kiindulási jellemzői kiegyensúlyozottak voltak mindhárom karon; konkrétan az egyes karokra bevont betegek körülbelül 50%-ánál álltak fenn a következő jellemzők: ISS szerinti III. stádium és 60 ml/perc alatti kreatinin-clearance. A medián életkor 71 év volt az MPR+P és MPR+p karon, míg 72 év az MPp+p karon.

A PFS, PFS2 és OS 2013. áprilisában lezárt adatbázissal végzett elemzése tekintetében, ahol a medián utánkövetési idő az összes túlélő vizsgálati személy esetében 62,4 hónap volt, a vizsgálat eredményeit a 8. táblázat mutatja be:

**8. táblázat. Az összesített hatásossági adatok összefoglalása**

	MPR+R N = 152	MPR+p N = 153	MPp+p N = 154
<b>PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján – (hónapok)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS idő hónapokban (95%-os CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR(95%-os CI); p-érték			
MPR R vs. MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>PFS2<sup>e</sup> – (hónap)<sup>a</sup></b>			
Medián <sup>a</sup> PFS2 idő, hónap (95%-os CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR (95%-os CI); p-érték			
MPR R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
<b>Összesített túlélés (hónapok)</b>			
OS idő – Medián hónapokban <sup>a</sup> (95%-os CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95%-os CI]; p-érték			
MPR + R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Utánkövetés (hónapok)			
Medián (min, max): összes beteg	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Myeloma válasz a vizsgálóorvosok megítélése alapján n (%)</b>			
Teljes válasz (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Részleges válasz (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil betegség (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Válasz nem értékelhető (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>A myeloma válasz időtartama (CR+PR) a vizsgálóorvosok megítélése alapján – (hónapok)</b>			
Medián <sup>a</sup> (95%-os CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = konfidencia-intervallum; CR = teljes válasz; HR = hazard arány; M = melfalán; NE = nem határozható meg; OS = összesített túlélés; p = placebo; P = prednizon;

PD = progresszív betegség; PR = részleges válasz; R = lenalidomid; SD = stabil betegség; VGPR = nagyon jó részleges válasz.

<sup>a</sup> A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul

<sup>e</sup> A PFS2 (feltárási végpont) meghatározása minden beteg (ITT) esetében: a randomizálástól a harmadik vonalbeli myeloma elleni terápia (antimyeloma therapy – AMT) megkezdéséig vagy a beteg haláláig eltelt idő valamennyi randomizált beteg esetében.

#### *Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben végzett alátámasztó vizsgálatok*

Egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, 445 újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő beteg bevonásával végzett fázis III vizsgálatban (ECOG E4A03) 222 beteget randomizáltak a lenalidomid/kis dóziszú dexametazon karra, és 223 beteget a lenalidomid/standard dóziszú dexametazon karra. A lenalidomid/standard dóziszú dexametazon-karra randomizált betegek napi 25 mg lenalidomidot kaptak mindegyik 28 napos ciklus 1–21. napján, valamint napi 40 mg dexametazont mindegyik 28 napos ciklus 1–4., 9–12. és 17–20. napján, az első négy ciklus során. A lenalidomid/kis dóziszú dexametazon karra randomizált betegek napi 25 mg lenalidomidot kaptak mindegyik 28 napos ciklus 1–21. napján, valamint kis dóziszú, napi 40 mg dexametazont mindegyik 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A lenalidomid/kis dóziszú dexametazon-csoportban 20 beteg

(9,1%) esetében került sor legalább egyszer az adagolás megszakítására, míg a lenalidomid/standard dózisú dexametazon karon 65 betegnél (29,3%) kellett megszakítani az adagolást.

Egy post hoc elemzés szerint az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegpopuláció átlagosan 72,3 hetes követési időszaka során a lenalidomid/kis dózisú dexametazon karon kisebb volt a mortalitás, 6,8% (15/220), mint a lenalidomid/standard dózisú dexametazon-karon, ahol ez az érték 19,3% (43/223) volt.

Hosszabb követés esetén azonban az összesített túlélés lenalidomid/kis dózisú dexametazon javára mutatott különbsége csökken.

#### Legalább egy korábbi terápiával már kezelt myeloma multiplex

A lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú, kontrollos, lenalidomid/dexametazon-kezelést csak dexametazon-kezeléssel összehasonlító vizsgálatban (MM-009 és MM-010) mérték fel, korábban már kezelt myeloma multiplexes betegeknek. Az MM-009 és MM-010 vizsgálatban a 353, lenalidomid/dexametazon-kezelésben részesülő beteg 45,6%-a volt 65 éves vagy annál idősebb. Az MM-009 és MM-010 vizsgálatban összesen részt vett 704 beteg 44,6%-a volt 65 éves vagy annál idősebb.

Mindkét vizsgálat során a lenalidomid/dexametazon (len/dex) csoportba tartozó betegek minden 28 napos ciklus során, a ciklus 1.-21. napján naponta egyszer 25 mg lenalidomidot, a ciklus 22.-28. napján pedig naponta egyszer, azonos küllemű placebo kapszulát szedtek szájon át. A placebo/dexametazon (placebo/dex) csoportba tartozó betegek minden 28 napos ciklus során, a ciklus 1.-28. napján ugyanúgy naponta 1 placebo kapszulát szedtek. A betegek mindkét kezelési csoportban a terápia első négy 28 napos ciklusa során, a ciklus 1.-4., 9.-12. és 17.-20. napján naponta egyszer 40 mg dexametazont szedtek szájon át. A terápia első négy ciklusa után a dexametazon adagját a 28 napos ciklus 1.-4. napján alkalmazott naponta egyszeri 40 mg-ra csökkentették. Mindkét vizsgálatban a kezelést a betegség progressziójáig folytatták. Mindkét vizsgálatban a klinikai kép és a laboratóriumi eredmények alapján az adag módosítása megengedett volt.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a progresszióig eltelt idő volt (*TTP, time to progression*). Összesen 353 beteg adatait értékelték ki az MM-009 vizsgálatban; 177-ét a len/dex-csoportban és 176-ét a placebo/dex-csoportban. Összesen 351 beteg adatait értékelték ki a MM-010 vizsgálatban; 176-ét a len/dex-csoportban és 175-ét a placebo/dex-csoportban.

A kiindulási demográfiai és a betegséggel kapcsolatos jellemzők mindkét vizsgálatban hasonlóak voltak a len/dex- és a placebo/dex-csoportok között. Mindkét betegpopuláció medián életkora 63 év volt, valamint a férfiak és nők aránya hasonló volt. Az ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skála szerinti státusz hasonló volt a két csoport között, csakúgy mint a korábbi kezelések száma és típusa.

Mindkét vizsgálat előre tervezett, interim analízisei szerint a len/dex-kezelés a kizárólagos dexametazon-kezeléshez viszonyítva statisztikailag szignifikánsan ( $p < 0,00001$ ) hatékonyabb volt az elsődleges hatásossági végpontot (TTP) illetően (a követés medián időtartama 98,0 hét volt). Mindkét vizsgálat esetén lényegesen magasabb volt a teljes válasz és az összes válasz aránya a len/dex-csoportban a placebo/dex-csoportéhoz képest. Ezen analízisek eredményei alapján ezután feloldották mindkét vizsgálat vak elrendezését, hogy a placebo/dex-csoportba tartozó betegek is len/dex kombinációs kezelésben részesülhessenek.

Hatásossági elemzést végeztek egy meghosszabbított követési időszak adatai alapján, melynek medián időtartama 130,7 hét volt. A 9. táblázat foglalja össze a követési időszak hatásossági elemzésének eredményeit és az MM-009 és MM-010 vizsgálatok összesített eredményeit.

A meghosszabbított követési időszak ezen összesített analízise alapján a medián TTP a len/dex kombinációval kezelt betegeknek ( $n = 353$ ) 60,1 hét volt (95% CI: 44,3; 73,1) szemben a placebo/dex kombinációval kezelt betegeknek ( $n = 351$ ) mért 20,1 héttel (95% CI: 17,7; 20,3). A progressziómentes

túlélés medián időtartama a len/dex kombinációval kezelt betegeknek 48,1 hét volt (95% CI: 36,4; 62,1) szemben a placebo/dex kombinációval kezelt betegeknek mért 20,0 héttel (95% CI: 16,1; 20,1). A kezelés medián időtartama 44,0 hét volt (min: 0,1; max: 254,9) a len/dex kombinációval kezelt betegeknek, illetve 23,1 hét (min: 0,3; max: 238,1) a placebo/dex kombinációval kezelt betegek esetében. Mindkét vizsgálat esetén lényegesen magasabb maradt a teljes válasz (*complete response, CR*), a részleges válasz (*partial response, PR*) és az összes válasz (*overall response, CR+PR*) aránya a len/dex-csoportban, a placebo/dex-csoporthoz képest. A vizsgálatok meghosszabbított követésből származó, összesített adatain elvégzett hatásossági elemzés alapján az összesített túlélés medián időtartama a len/dex kombinációval kezelt csoportban 164,3 hét (95% CI: 145,1; 192,6) a placebo/dex-csoportban pedig 136,4 hét (95% CI: 113,1; 161,7) volt. Annak ellenére, hogy a 351, placebo/dex-csoportba randomizált beteg közül 170 kapott lenalidomid-kezelést a betegség progressziója vagy a vak elrendezés feloldása után, az összesített teljes túlélési analízis statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt mutatott a len/dex-kezelés esetén a placebo/dex-kezeléshez képest (HR = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

**9. táblázat. A meghosszabbított követési időszak záró dátumáig keletekezett adatokon végzett hatásossági analízisek eredményeinek összegzése — az MM-009 és MM-010 vizsgálatok összesített eredményei (záró dátumok: 2008. július 23. és 2008. március 2.)**

Végpont	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
<b>Az esemény bekövetkeztéig eltelt idő</b>			<b>HR, 95% CI, p-érték<sup>a</sup></b>
progresszióig eltelt medián idő [hét] [95% CI]	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
progressziómentes túlélés medián időtartama [hét] [95% CI]	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
teljes túlélés medián időtartama [hét] [95% CI]	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
1 éves összesített túlélés arány	82%	75%	
<b>válaszarány</b>			<b>Esélyhányados [95% CI] p-érték<sup>b</sup></b>
összes válasz [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
teljes válasz [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Kétoldalú lograng próba a kezelési csoportok túlélési görbéinek összehasonlítására.

b: Kétoldalú khi-négyzet próba Yates-féle korrekcióval.

**Myelodysplasiás szindrómák**

A lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát két fő vizsgálat során, 5q deléció típusú citogenetikai elváltozással és esetlegesen egyéb citogenetikai elváltozásokkal járó, alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómák okozta transzfúzió-dependens anaemiában szenvedő betegek esetében értékelték. Az egyik egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 3 karú vizsgálat volt, melynek során *per os* alkalmazott lenalidomid kétféle dózist (10 mg és 5 mg) értékelték placebohoz viszonyítva (MDS-004), a másik pedig egy II. fázisú, multicentrikus, egykarú, nyílt elrendezésű, lenalidomiddal (10 mg) végzett vizsgálat volt (MDS-003).

Az alábbiakban az MDS-003 és MDS-004 vizsgálatokban értékelt kezelésbe bevont populáció eredményei kerülnek bemutatásra, valamint külön feltüntetésre kerülnek az izolált Del (5q) alpopuláció eredményei.

Az MDS-004 vizsgálat során – amelyben 205 beteget randomizáltak egyenlő arányban 10 mg lenalidomid, 5 mg lenalidomid vagy placebo alkalmazására – az elsődleges hatásossági analízis keretében a placebo-karhoz viszonyítva összehasonlították a transzfúzió-independenciában megnyilvánuló válszarányt a 10 mg és 5 mg lenalidomid-karokon (kettős-vak fázis a 16.-tól az 52. hétig és nyílt-elrendezés összesen 156 hétig). Azoknál a betegeknek, akiknél 16 hét után nem volt igazolható legalább minor erythroid válasz, le kellett állítani a kezelést. Azok a betegek pedig, akiknél

legalább minor erythroid válasz igazolható volt, erythroid relapsus, a betegség progressziója, illetve nem várt toxicitás bekövetkeztéig folytathatták a kezelést. Azok a betegek, akik kezdetben placebót vagy 5 mg lenalidomidot kaptak, és nem jelentkezett legalább minor erythroid válasz 16 hetes kezelés után, áttérhettek a placebóról 5 mg lenalidomidra vagy magasabb dózissal (5 -10 mg) folytathatták a lenalidomid-kezelést.

Az MDS-003 vizsgálat során – amelyben 148 beteg kapott lenalidomidot 10 mg-os dózisban – az elsődleges hatásossági analízis keretében értékelték a lenalidomid-kezelések vérképzőrendszeri javulás elérése tekintetében mutatott hatásosságát alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómákban szenvedő vizsgálati személyek esetében.

**10. táblázat. A hatásossági eredmények összefoglalása – MDS-004 (kettős-vak fázis) és MDS-003 vizsgálatok, kezelésbe bevont populáció**

Végpont	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg <sup>†</sup> N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transzfúzió-independencia (≥ 182 nap) <sup>#</sup>	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Transzfúzió-independencia (≥ 56 nap) <sup>#</sup>	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Transzfúzió-independencia kialakulásáig eltelt idő mediánja (hét)	4,6	4,1	0,3	4,1
Transzfúzió-independencia időtartamának mediánja (hét)	nem került elérésre <sup>∞</sup>	nem került elérésre	nem került elérésre	114,4
A Hgb-érték emelkedésének mediánja, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> 28 napos ciklusok 21 napján 10 mg lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek.

<sup>††</sup> 28 napos ciklusok 28 napján 5 mg lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek.

\* A placebót kapó betegek többsége 16 hetes kezelés után, a nyílt elrendezésű fázisba való belépés előtt abbahagyta a kettős-vak kezelést hatástalanság miatt.

<sup>#</sup>A Hgb-érték 1 g/dl-t meghaladó emelkedése.

<sup>∞</sup> Nem került elérésére (vagyis a medián értéket nem sikerült elérni).

Az MDS-004 vizsgálatban a myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek szignifikánsan nagyobb aránya érte el a transzfúzió-independencia elsődleges végpontot (>182 nap) 10 mg lenalidomid, mint a placebo mellett (55,1% vs. 6,0%). Az izolált Del (5q) citogenetikai rendellenességgel rendelkező és 10 mg lenalidomiddal kezelt 47 beteg közül 27 betegnél (57,4%) sikerült elérni vörösvértest transzfúzió-independenciát.

A 10 mg lenalidomid-karon a transzfúzió-independencia eléréséig eltelt idő mediánja 4,6 hét volt. A transzfúzió-independencia időtartamának mediánját egyik kezelési karon sem sikerült elérni, de a lenalidomiddal kezelt személyek esetében ennek meg kell haladnia a 2 évet. A hemoglobinszintben (Hgb) a kiinduláshoz képest bekövetkezett emelkedés mediánja a 10 mg-os karon 6,4 g/dl volt.

A vizsgálat további végpontjai közé tartozott a citogenetikai válasz (a 10 mg-os karon a vizsgálati személyek 30,0%-ánál figyeltek meg major, és 24,0%-ánál minor citogenetikai választ), az egészséggel összefüggő életminőség (Health Related Quality of Life, HRQoL) és az akut myeloid leukaemiává történt progresszió értékelése. A citogenetikai válasz és a HRQoL eredményei összhangban voltak az elsődleges végpont eredményeivel, és a lenalidomid-kezelés placebohoz viszonyított előnyét igazolta.

Az MDS-003 vizsgálatban a 10 mg lenalidomidot kapó, myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek nagy részénél (58,1%) sikerült transzfúzió-independenciát elérni (>182 nap). A transzfúzió-independencia eléréséig eltelt idő mediánja 4,1 hét volt. A transzfúzió-independencia időtartamának mediánja 114,4 hét volt. A hemoglobinszintben (Hgb) bekövetkezett emelkedés

mediánja 5,6 g/dl volt. A vizsgálati személyek 40,9%-ánál figyeltek meg major, 30,7%-ánál pedig minor citogenetikai választ.

Az MDS-003 vizsgálatba (72,9%) és az MDS-004 vizsgálatba (52,7%) bevont vizsgálati alanyok nagy része kapott előzetesen erythropoesist stimuláló szereket.

### Köpenysejtes lymphoma

A lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében egy II. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során, a vizsgálóorvos által választott monoterápiával összehasonlítva értékelték olyan betegeknél, akik refrakterek voltak az utolsó terápiára vagy egy-három alkalommal relapszus lépett fel náluk (MCL-002 vizsgálat). Olyan, legalább 18 éves betegeket vontak be, akiknél szövettani vizsgálattal igazolt köpenysejtes lymphoma és CT-vizsgálattal mérhető betegség állt fenn. Feltétel volt, hogy a beteg előzőleg megfelelő kezelésben részesült legalább egy korábbi, kombinációs kemoterápiás protokollal. Feltétel volt továbbá, hogy a beteg ne legyen alkalmas intenzív kemoterápiára és/vagy transzplantációra a vizsgálatba való bevonáskor. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a lenalidomid- illetve a kontroll-karra. A vizsgálóorvos által választott kezelést a randomizáció előtt jelölték ki, és klorambucilból, citarabinból, rituximabból, fludarabinból vagy gemcitabinnal végzett monoterápiából állt.

A lenalidomidot orálisan, naponta egyszer 25 mg-os adagban alkalmazták az ismétlődő 28 napos ciklusok első 21 napján (D1-D21), amíg progresszió vagy túrheteren toxicitás nem lépett fel. A közepes fokban beszűkült veseműködésű betegeknél alacsonyabb kezdő adagot, napi 10 mg lenalidomidot kellett kapniuk változatlan adagolási rend mellett.

A kiindulási demográfiai jellemzők hasonlóak voltak a lenalidomid-kar és a kontroll-kar között. Mindkét betegpopulációban 68,5 év volt a medián életkor, és hasonló volt a férfi-nő arány. Az ECOG teljesítmény státusz, valamint a korábbi terápiák száma hasonló volt a két csoportban.

Az MCL-002 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt.

A kezelésbe bevont (intent-to-treat, ITT) populációban a Független Értékelő Bizottság (Independent Review Committee, IRC) értékelt a hatásossági eredményeket, amelyeket az alábbi táblázat mutat be.

### **11. táblázat. A hatásossági eredmények összefoglalása–MCL-002 vizsgálat, kezelésbe bevont (ITT) populáció**

	<b>Lenalidomid-kar</b> N = 170	<b>Kontroll-kar</b> N = 84
<b>PFS</b>		
<b>PFS, medián<sup>a</sup> [95%-os CI]<sup>b</sup> (hét)</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Szekvenciális HR [95%-os CI]<sup>e</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
<b>Szekvenciális lograng-próba, p-érték<sup>e</sup></b>	0,004	
<b>Válasz<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Teljes válasz (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Részleges válasz (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabil betegség (SD) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresszív betegség (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nem került elvégzésre/hiányzik	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95%-os CI]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
p-érték <sup>e</sup>	< 0,001	
<b>CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-érték <sup>e</sup>	0,043	
<b>A válasz időtartama, medián<sup>a</sup> [95%-os CI] (hét)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]

	<b>Lenalidomid-kar</b> N = 170	<b>Kontroll-kar</b> N = 84
<b>Összesített túlélés</b>		
<b>HR [95%-os CI]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62; 1,28]	
<b>Lograng-próba, p-érték</b>	0,520	

CI = konfidencia-intervallum; CRR = teljes válaszarány; CR = teljes válasz; CRu = nem megerősített teljes válasz (complete response, unconfirmed); DMC = Adatfigyelő Data Monitoring Committee; ITT = intent-to-treat; HR = hazard arány (hazard ratio); KM = Kaplan-Meier MIPI = köpenysejtes lymphoma nemzetközi prognosztikai index (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = nem vonatkozik (not applicable); ORR = összesített válaszarány (overall response rate); PD= progresszív betegség (progressive disease); PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival); PR = részleges válasz (partial response); SCT = őssejt-transzplantáció (stem cell transplantation); SD: stabil betegség (stable disease); SE = standard hiba (standard error).

<sup>a</sup> A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul.

<sup>b</sup> A tartomány kiszámítása a median túlélési idő 95%-os konfidencia-intervalluma alapján történt.

<sup>c</sup> Az átlag és a medián a kizárt adatokra történt korrekció nélküli egyváltozós statisztikai jellemzők.

<sup>d</sup> A rétegzéshez alkalmazott változók közé tartozott a diagnózistól az első adag alkalmazásáig eltelt idő (<3 év vagy ≥3 év), a korábbi utolsó, lymphoma elleni szisztémás terápia óta az első adag alkalmazásáig eltelt idő (<6 hónap vagy ≥6 hónap), korábbi SCT (igen vagy nem) és kiindulási MIP (alacsony, közepes vagy kockázat).

<sup>e</sup> A szekvenciális próba olyan lograng-próbával kapott statisztikai adatok súlyozott átlagán alapul, amelyhez a mintaméret növekedése tekintetében végzett nem rétegzett lograng-próbát, valamint az elsődleges elemzés nem rétegzett lograng-próbáját használták fel. A súlyozott adatok a harmadik DMC ülés megtartásának időpontjában megfigyelt eseményeken és az elsődleges elemzés időpontjában a megfigyelt és a várt események közötti különbségeken alapulnak. A társuló szekvenciális HR és a vonatkozó 95%-os CI került bemutatásra.

Az MCL-002. vizsgálatban az ITT-populációban a 20 héten belül bekövetkező halálozás előfordulásának kétségtelen növekedését tapasztalták a lenalidomid-karon, ahol az előfordulás 22/170 (13%) volt, a kontroll-karral szemben, ahol az előfordulás 6/84 (7%) volt. Nagy tumormérettel rendelkező betegeknél ugyanezek a számok a következőképpen alakultak: 16/81 (20%) és 2/28 (7%) (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a lenalidomid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A lenalidomid egy aszimmetrikus szénatommal rendelkezik, ezért optikailag aktív S(-) és R(+) formákban fordul elő. A lenalidomidot racém keverék formájában állítják elő. A lenalidomid általában jobban oldódik szerves oldószerekben, de legjobban 0,1N-os HCl pufferben oldódik.

### Felszívódás

A lenalidomid éhgyomri állapotban az egészséges önkéntesekben orális alkalmazás után gyorsan felszívódott, a maximális plazmakoncentrációt az adagolás után 0,5 és 2 óra között érte el. A maximális koncentráció ( $C_{max}$ ) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az adag növelésével betegeknél és egészséges önkénteseknél egyaránt arányosan nő. Többszörös adag alkalmazása nem vezet a gyógyszer akkumulációjához. A plazmában a lenalidomid S, illetve R enantiomerjének egymáshoz viszonyított expozíciója hozzávetőlegesen 56%, illetve 44%.

Egészséges önkénteseknél magas zsír- és kalóriatartalmú étellel együtt adva csökkenti a felszívódás mértékét, a koncentráció-idő görbe alatti területben (AUC) körülbelül 20%-os csökkenést, a plazma  $C_{max}$ -ban pedig 50%-os csökkenést eredményezve. Ugyanakkor a myeloma multiplex és myelodysplasiás szindrómák főbb regisztrációs vizsgálatokban, melyek során a lenalidomid biztonságosságát és hatásosságát igazolták, a táplálékbeviteltől függetlenül adták a gyógyszert. Ezért a lenalidomid bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

Populációs farmakokinetikai elemzések azt jelzik, hogy a lenalidomid orális felszívódási sebessége az MM-ben, MDS-ben és MCL-ban szenvedő betegek esetében hasonló.

### Eloszlás

*In vitro* körülmények között a ( $^{14}C$ )-lenalidomid kis hányadban kötődött plazmafehérjékhez, melynek középértéke 23% volt myeloma multiplexes betegeknél és 29% egészséges önkénteseknél.



Napi 25 mg alkalmazását követően a lenalidomid megjelenik a humán spermában (kevesebb mint az adag 0,01%-a), és egészséges alanyokban a gyógyszer abbahagyása után 3 nappal már nem mutatható ki (lásd 4.4 pont).

#### Biotranszformáció és elimináció

A humán *in vitro* anyagcsere-vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a lenalidomid metabolizmusa nem citokróm P450 enzimeken keresztül történik, ami arra utal, hogy a lenalidomid alkalmazása citokróm P450 enzimgátló gyógyszerekkel embernél valószínűleg nem vezet gyógyszerkölcsönhatás kialakulásához. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenalidomid a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A- vagy UGT1A1-enzimekre nincs gátló hatással. Ezért nem valószínű, hogy a lenalidomid klinikailag lényeges gyógyszerkölcsönhatást okozna, amennyiben ezen enzimek szubsztrátaival együtt alkalmazzák.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenalidomid nem szubsztrátja a humán emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein - BCRP), az MRP1, MRP2, illetve MRP3 multidrug-rezisztencia protein (MRP) transzportereknek, az OAT1 és OAT3 organikus anion transzportereknek (OAT), az IB1 organikus anion transzporter polipeptidnek (OATP1B1), az OCT1 és OCT2 organikus kation transzportereknek (OCT), a MATE1 multidrug és toxin kilökő proteinnek (multidrug and toxin extrusion protein – MATE), valamint az OCTN1 és OCTN2 újfajta organikus kation transzporternek (organic cation transporters novel – OCTN).

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenalidomidnak nincs gátló hatása a humán epesó export pumpára (bile salt export pump - BSEP), a BCRP-re, az MRP2-re, az OAT1-re, az OAT3-ra, az OATP1B1-re, az OATP1B3-ra, illetve az OCT2-re.

A lenalidomid túlnyomó részben a vizelettel ürül ki. Egészséges egyénekben a vesén keresztüli kiürülés mértéke a teljes clearance 90%-a volt és a lenalidomid 4%-a ürült a széklettel.

A lenalidomid rosszul metabolizálódik, mivel az adag 82%-a változatlan formában választódik ki a vizeletben. A kiválasztott dózisonak a hidroxil-lenalidomid 4,59%-át, az N-acetil-lenalidomid pedig 1,83%-át teszi ki. A lenalidomid renális clearance-e meghaladja a glomerularis filtrációs rátát, ezért aktív szekrécióval is ürül, legalábbis bizonyos mértékben.

Egészséges önkénteseknél 5-25 mg/nap dózisok mellett a felezési idő a plazmában körülbelül 3 óra, myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban, illetve köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknek pedig 3 és 5 óra között változott.

#### Idős betegek

Kifejezetten a lenalidomid farmakokinetikájának idős betegeknek történő értékelésére nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Harminckilenc és 85 éves kor közötti betegeket vontak be a populációs farmakokinetikai elemzésekbe, amelyek azt jelzik, hogy az életkor nincs hatással a lenalidomid clearance-ére (plazma-expozíció). Mivel a csökkent veseműködés valószínűsége idős betegeknek nagyobb, ezért óvatosan kell eljárni az adag kiválasztásánál, és a vesefunkció ellenőrzése javasolt.

#### Vesekárosodás

A lenalidomid farmakokinetikáját nem malignus állapotok miatt kialakult vesekárosodásban szenvedő alanyok esetében is vizsgálták. Ebben a vizsgálatban két módszert alkalmaztak a vesefunkció osztályozására: a 24 óra alatt mért vizelet kreatinin-clearance-et és a Cockcroft-Gault-képlet szerint becsült kreatinin-clearance-et. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a veseműködés csökkenésével (< 50 ml/min) a teljes lenalidomid-clearance arányosan csökken, ami a görbe alatti terület (AUC) arányos növekedését eredményezi. Az AUC hozzávetőleg 2,5-szeresére növekedett közepesen súlyos vesekárosodásban, 4-szeresére súlyos vesekárosodásban, illetve 5-szörösére végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyok esetében a normál veseműködésű alanyok, valamint az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyok összevont csoportjához viszonyítva. Azoknál a betegeknek, akinél a kreatinin-clearance > 50 ml/perc volt, lenalidomid féléletideje kb. 3,5 órától több mint 9 órára nőtt a csökkent veseműködésű (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) egyékekkel szemben. A vesekárosodás

azonban nem befolyásolta a lenalidomid orális felszívódását. Egészséges egyéneknél és vesekárosodásban szenvedő betegeknél a  $C_{max}$ -értéke hasonló volt. A gyógyszer körülbelül 30%-a kiürült egy egyszeri 4 órás dialízis-kezelés során. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél javasolt adagmódosítás a 4.2 pontban található.

#### Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzésekbe bevontak enyhe májkárosodásban szenvedő betegeket (N=16, összbilirubinszint a normálérték felső határának  $>1 \leq 1,5$ -szerese, illetve AST  $>$  a normálérték felső határa), és az elemzések azt jelzik, hogy az enyhe májkárosodás nincs hatással a lenalidomid clearance-ére (plazma-expozíció). Közepesen súlyos - súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok.

#### Egyéb intrinszik tényezők

Populációs farmakokinetikai elemzések azt jelzik, hogy a testtömeg (33-135 kg), a nem, a rassz, valamint a hematológiai malignitás típusa (MM, MDS vagy MCL) nem gyakorol klinikailag lényeges hatást a lenalidomid clearance-ére felnőtt betegeknél.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Embriofetális fejlődési vizsgálatot végeztek majmokon napi 0,5 mg/kg-tól legfeljebb 4 mg/kg-ig terjedő dózistartományba eső lenalidomid adagolásával. E vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a hatóanyagot vemhesség alatt kapó nőtény majmok utódaiban a lenalidomid külső malformációkat okozott, köztük anus imperforatust, valamint a felső és alsó végtagok fejlődési rendellenességeit (a végtagok görbülete, megrövidülése, alaki rendellenessége, malrotatiója és/vagy hiányzó végtagrészek, oligo- és/vagy polydactylia).

Különböző visceralis hatásokat (elszíneződés, vörös góccok különböző szervekben, kis szinten terimék az atrioventricularis billentyű felett, kisméretű epehólyag, diaphragma malformatio) szintén megfigyeltek egyes foetusokban.

A lenalidomid akut toxicitási potenciállal rendelkezik. Rágcsálókban az orális alkalmazást követő minimális letális adag  $> 2000$  mg/kg/nap. Patkányoknál 75, 150 és 300 mg/kg/nap adag 26 héten keresztül ismételt orális alkalmazása mind a három adagban a kezeléssel kapcsolatos vesemedence-mineralizáció reverzibilis növekedését okozta, főként nőtény állatoknál. Az a szint, ahol nem figyelhető meg mellékhatás (*no observed adverse effect level, NOAEL*) kevesebb mint napi 75 mg/kg-nak felelt meg, ami hozzávetőleg 25-ször nagyobb mint az AUC alapján számított humán napi expozíció. 4 és 6 mg/kg/nap adag legfeljebb 20 héten keresztül történő ismételt orális alkalmazása majmokban mortalitást és jelentős toxicitást okozott (jelentős súlyvesztést, a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenését, több szervben vérzést, emésztőrendszeri gyulladást, nyirokcsomó- és csontvelő-atrófiát). 1 és 2 mg/kg/nap adag legfeljebb 1 éven keresztül történő ismételt orális alkalmazása majmokban a csontvelő sejtes állományának reverzibilis változását, a myeloid/erythroid sejtek arányának enyhe csökkenését és thymus-atrófiát okozott. A fehérvérsejtek számának enyhe szuppresszióját mutatták ki 1 mg/kg/nap adag alkalmazása esetén, ami az AUC-értékek összehasonlítása alapján hozzávetőleg ugyanekkora humán adagnak felelt meg.

*In vitro* (bakteriális mutáció, humán lymphocytá, egér lymphoma, aranyhörcsög embriósejt transzformáció) és *in vivo* (patkány micronucleus) mutagenitász vizsgálatok nem mutattak ki sem gén sem kromoszómális szinten a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos hatásokat. A lenalidomiddal karcinogenetikai vizsgálatokat nem végeztek.

Korábban nyulakon végeztek fejlődési toxicitás vizsgálatokat. Ezekben a vizsgálatokban nyulaknál 3, 10 és 20 mg/kg/nap lenalidomidot alkalmaztak orálisan. 10 és 20 mg/kg/nap adag mellett, dózisfüggő mértékben, a tüdő középső lebenyének hiányát, 20 mg/kg/nap adag mellett a vesék rendellenes helyzetét figyelték meg. Habár ezeket a jelenségeket az anyára toxikus szintek mellett figyelték meg, lehetséges, hogy a hatás közvetlen. Napi 10 és 20 mg/kg-os adagnál a magzat lágyrész és vázrendszeri elváltozásait is megfigyelték.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszula tartalma

Vízmentes laktóz  
Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Magnézium-sztearát

#### Kapszulahéj

Revlimid 2,5 mg/10 mg/20 mg kemény kapszula  
Zselatin  
Titán-dioxid (E171)  
Indigókármin (E132)  
Sárga vas-oxid (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg kemény kapszula  
Zselatin  
Titán-dioxid (E171)

Revlimid 7,5 mg kemény kapszula  
Zselatin  
Titán-dioxid (E171)  
Sárga vas-oxid (E172)

Revlimid 15 mg kemény kapszula  
Zselatin  
Titán-dioxid (E171)  
Indigókármin (E132)

#### Jelölőfesték

Sellak  
Propilén-glikol  
Fekete vas-oxid (E172)  
Kálium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Polivinil-klorid (PVC)/poliklór-trifluoetilén (PCTFE)/alumínium fólia buborékcsomagolás, amely 7 db kemény kapszulát tartalmaz.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg kemény kapszula

7 vagy 21 kapszulát tartalmazó kiszerelés. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kapható.

Revlimid 7,5 mg/20 mg/25 kemény kapszula  
21 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A kapszulákat nem szabad felnyitni vagy porrá törni. Ha a lenalidomid pora érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni a bőrt szappannal és vízzel. Amennyiben a lenalidomid nyálkahártyával érintkezik, alaposan le kell öblíteni vízzel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot vissza kell juttatni a gyógyszertárba biztonságos megsemmisítés céljából, a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Revlimid 2,5 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg kemény kapszula

EU/1/07/391/004

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. június 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. február 16.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Egyesült Királyság

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervnek, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**
1. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a szabályozott fogalmazási rendszer részleteiről az illetékes nemzeti hatóságokkal, és nemzeti szinten be kell vezetnie egy ilyen programot a következők biztosítása érdekében:
    - A forgalomba hozatal előtt minden orvos, aki várhatóan fel fogja írni, és minden gyógyszerész, aki kiadhatja a Revlimid-et, megkapja az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatót, az alábbiakban leírtak szerint.
    - A készítmény felírása (illetve, amennyiben ez szükséges, illetve a nemzeti hatósággal történt egyeztetés szerint a gyógyszer kiadása előtt) előtt minden egészségügyi szakembernek, aki várhatóan fel fogja írni (illetve ki fogja adni) a Revlimid-et, meg kell kapnia a következőket tartalmazó orvosi információs csomagot:
      - oktatócsomag egészségügyi szakemberek számára,
      - oktatófüzet a betegek számára,
      - betegkártyák,
      - Alkalmazási előírás (SPC), betegtájékoztató és címkeszöveg.
  2. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának terhelességmegelőző programot (TMP) kell indítania minden tagállamban. A készítmény kereskedelmi forgalomba hozatala előtt a TMP részleteit egyeztetni kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával.
  3. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás végleges szövegét és az orvosoknak szóló információs csomag tartalmát, valamint biztosítania kell, hogy az anyag tartalmazza az alább ismertetett főbb elemeket.
  4. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell állapodnia a betegkártya-rendszer bevezetéséről.
  5. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a forgalomba hozatal előtt minden tagállammal meg kell állapodnia az alábbiakról:
    - MDS javallatban az engedélyezést követően végzett biztonságossági vizsgálat (post authorization safety study, PASS) végrehajtásának részleteiről.
    - Nemzeti intézkedések bevezetése a hatásosság és a TMP-nak való megfelelés felmérése érdekében.

## **Kulcselemek, amelyeknek szerepelniük kell**

### **Egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás**

Az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatónak két részből kell állnia:

- Az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerek Bizottságával (CHMP) egyeztetett alapszöveg.
- A nemzeti hatósággal egyeztetett specifikus nemzeti követelmények a következőkkel kapcsolatban:
  - a készítmény forgalmazása.
  - annak biztosítása, hogy a Revlimid kiadása előtt az összes megfelelő intézkedést megtették.

### **Oktató csomag egészségügyi szakemberek számára**

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

- Rövid tájékoztató a lenalidomidról és annak engedélyezett terápiás javallatáról.
- Adagolás.
- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége a lenalidomid állatoknál okozott teratogén hatása, illetve a lenalidomid emberben várható teratogén hatása miatt, ideértve a CC-5013-TOX-004 vizsgálat eredményeiről készített összefoglalót is.



- Az egészségügyi szakember kötelezettségei a Revlimid felírásával kapcsolatban:
  - átfogó tanácsadással kell a betegeket ellátnia.
  - a betegnél képesnek kell lennie betartani a Revlimid biztonságos alkalmazására vonatkozó előírásokat.
  - a betegek számára a megfelelő oktatófüzet és betegkártya átadásának szükségessége.
- Az összes betegre érvényes biztonsági tanácsok:
  - a neutropenia és a thrombocytopenia ismertetése és kezelése, beleértve a klinikai vizsgálatokban megállapított előfordulási gyakoriságot,
  - bőrreakciók ismertetése és kezelése,
  - túlérzékenység és angioedema ismertetése és kezelése,
  - a thromboembolia kockázatának ismertetése és kezelése, beleértve a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően megállapított előfordulási gyakoriságot,
  - májrendellenességek ismertetése és kezelése,
  - alkalmazás veseelégtelenségben szenvedő betegeknél,
  - alkalmazása máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél,
  - a felesleges gyógyszer megsemmisítése,
  - helyi előírások a kiadandó Revlimid felírásáról,
  - az MCL-ban szenvedő betegeknél előforduló tumor-fellángolási reakció kockázatának ismertetése,
  - a hosszú távú alkalmazás esetén esetlegesen fellépő neuropathia kockázatának magyarázata.
  - az AML-vá történő progresszió ismertetése MDS-ben szenvedő betegek esetében, a klinikai vizsgálatokból származó előfordulási gyakorisági adatokat is beleértve
  - SPM kockázatának ismertetése.
- A TMP leírása és a betegek nem és fogamzóképeség szerinti csoportosítása:
  - TMP végrehajtásának algoritmus,
  - a fogamzóképes nők meghatározása és az orvos feladatai bizonytalanság esetén.
- Biztonságossági tanácsok fogamzóképes nők számára:
  - a magzati expozíció elkerülésének szükségessége.
  - a Terhességmegelőzési Program ismertetése.
  - megfelelő fogamzásgátlás szükségessége (még amenorrhoea esetén is) és a megfelelő fogamzásgátlás meghatározása.
  - terhességi teszt:
    - tanácsadás a megfelelő tesztekéről,
    - a kezelés megkezdése előtt,
    - a kezelés során, a fogamzásgátlás módja szerint,
    - a kezelés befejezése után.
  - terhesség gyanúja esetén a Revlimid-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége.
  - terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos értesítésének azonnali szükségessége.
- Biztonságossági tanácsok férfiak számára:
  - a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
  - amennyiben a szexuális partner terhes vagy fogamzóképes nő és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert, a gumióvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinak vasectomiája volt):
    - a Revlimid-kezelés során,
    - az utolsó adag után egy hétig.
  - ha a Revlimid szedése közben vagy röviddel annak befejezése után partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát.
- Előírások terhesség esetére:
  - arra vonatkozó utasítás, hogy terhesség gyanúja esetén azonnal abba kell hagyni a Revlimid alkalmazását,
  - a beteg vizsgálatra és tanácsadásra történő beutalásának szükségessége a teratológiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez,
  - helyi elérhetőségek terhesség gyanújának bejelentésére,
  - terhesség-bejelentő űrlap.

- Ellenőrző lista az orvosoknak, hogy a betegek megfelelő tájékoztatásban részesüljenek a kezeléssel, a fogamzásgátlással és a nemükre és fogamzóképeségükre vonatkozó terhességmegelőzéssel kapcsolatban.
- Az MDS PASS-vizsgálatra vonatkozó részletek, melyeknek hangsúlyozniuk kell, hogy az egészségügyi szakembernek a Revlimid felírását megelőzően be kell vonnia az MDS-ben szenvedő beteget a PASS-vizsgálatba.
- Mellékhatás-bejelentő űrlap.

### **Betegeknek szóló oktatófüzetek**

A betegeknek szóló oktatófüzetekből háromféle típusút kell készíteni:

- Fogamzóképes nőbetegeknek és partnereiknek szóló füzet.
- Nem fogamzóképes nőbetegeknek szóló füzet.
- Férfi betegeknek szóló füzet.

A betegeknek szóló összes füzetnek tartalmaznia kell a következő elemeket:

- a lenalidomid teratogén hatású állatokban és várhatóan teratogén hatású emberben,
- a Revlimid neutropeniát és thrombocytopeniát okozhat, és rendszeres vérvizsgálat szükséges,
- a Revlimid vénás vagy artériás thromboemboliát okozhat,
- a betegkártya ismertetése és szükségessége,
- a felesleges gyógyszer megsemmisítése,
- a lenalidomid kezelésére vonatkozó útmutatás betegek, gondozók és családtagok számára,
- nemzeti vagy más vonatkozó előírások a kiadandó Revlimid felírásáról,
- a beteg nem adhatja át más személynek a Revlimid-et,
- a beteg nem adhat vért,
- a betegeknek bármilyen nemkívánatos eseményről értesíteniük kell orvosukat,
- azt az információt, hogy folyamatban van egy vizsgálat, melynek célja a gyógyszer biztonságosságára vonatkozó adatok gyűjtése, valamint a megfelelő alkalmazás ellenőrzése, illetve, hogy az MDS-ben szenvedő beteget a Revlimid-kezelés megkezdése előtt be kell vonni a vizsgálatba.

A következő információkat szintén bele kell foglalni az adott füzetbe:

#### **Fogamzóképes nőbetegeknek szóló ismertető füzet:**

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
- a TMP ismertetése,
- megfelelő fogamzásgátlás szükségessége és a megfelelő fogamzásgátlás meghatározása,
- terhességi tesztek elvégzésének rendje:
  - a kezelés megkezdése előtt,
  - a kezelés során 4 hetente, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén,
  - a kezelés befejezése után.
- terhesség gyanúja esetén a Revlimid-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége,
- terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos azonnali értesítésének szükségessége.

#### **Férfi betegeknek szóló ismertető füzet:**

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
- amennyiben a szexuális partner terhes vagy olyan fogamzóképes nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, a gumióvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinak vasectomiája volt):
  - a Revlimid-kezelés során,
  - az utolsó adag után egy hétig.
- ha partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát.

## Betegkártya

A betegkártyának a következő elemeket kell tartalmaznia:

- megfelelő tanácsadás megtörténtének igazolása,
  - a fogamzóképeségi státusz dokumentálása,
  - a terhességi tesztek dátuma és eredménye.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Lenalidomiddal kezelt, myelodysplasiás szindrómákban (MDS) szenvedő betegekkel egy engedélyezést követő non-intervencionális, biztonságossági vizsgálat, melynek célja biztonságossági adatok gyűjtése a lenalidomid MDS-ben szenvedő betegek esetében történő alkalmazásáról, valamint az indikáción kívüli alkalmazás ellenőrzése.	Évente benyújtott biztonságossági jelentés az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel együtt.  Végleges jelentés a vizsgálat eredményeiről: 2022. december 31.
Lenalidomiddal kezelt, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben (newly diagnosed multiple myeloma – NDMM) szenvedő, transzplantációra nem alkalmas betegekkel egy engedélyezést követő, beavatkozással nem járó, biztonságossági vizsgálat, melynek célja biztonságossági adatok gyűjtése a lenalidomid NDMM-ben szenvedő betegek esetében történő alkalmazásáról	Évente benyújtott biztonságossági jelentés az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel együtt.  Végleges jelentés a vizsgálat eredményeiről: 2025. december 01.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Revlimid 2,5 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg lenalidomid kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 kemény kapszula  
21 kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A lenalidomid várhatóan ártalmatlan a meg nem született gyermek számára.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/007 7 kemény kapszula  
EU/1/07/391/005 21 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 2,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 2,5 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 5 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

5 mg lenalidomid kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 kemény kapszula  
21 kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A lenalidomid várhatóan ártalmatlan a meg nem született gyermek számára.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/008 7 kemény kapszula  
EU/1/07/391/001 21 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 5 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 7,5 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

7,5 mg lenalidomid kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

21 kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A lenalidomid várhatóan ártalmas a meg nem született gyermek számára.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 7,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 7,5 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Revlimid 10 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lenalidomid kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 kemény kapszula  
21 kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A lenalidomid várhatóan ártalmatlan a meg nem született gyermek számára.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/010 7 kemény kapszula  
EU/1/07/391/002 21 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 10 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 15 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

15 mg lenalidomid kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 kemény kapszula  
21 kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A lenalidomid várhatóan ártalmatlan a meg nem született gyermek számára.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/011 7 kemény kapszula  
EU/1/07/391/003 21 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 15 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 20 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg lenalidomid kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

21 kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A lenalidomid várhatóan ártalmatlan a meg nem született gyermek számára.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/009

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 20 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 25 mg kemény kapszula  
lenalidomid

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg lenalidomid kapszulánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. A további információkat illetően olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

21 kemény kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A lenalidomid várhatóan ártalmatlan a meg nem született gyermek számára.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt gyógyszert juttassa vissza a gyógyszertárba.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/391/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Revlimid 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Revlimid 25 mg kemény kapszula  
lenalidomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Celgene Europe Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Revlimid 2,5 mg kemény kapszula**  
**Revlimid 5 mg kemény kapszula**  
**Revlimid 7,5 mg kemény kapszula**  
**Revlimid 10 mg kemény kapszula**  
**Revlimid 15 mg kemény kapszula**  
**Revlimid 20 mg kemény kapszula**  
**Revlimid 25 mg kemény kapszula**

lenalidomid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak és ne ossza meg mással, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.**
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revlimid és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revlimid szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Revlimid-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revlimid-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Revlimid és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer a Revlimid

A Revlimid a „lenalidomid” nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer az immunrendszer működésére ható gyógyszerek csoportjába tartozik.

#### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Revlimid?

A Revlimid-et felnőttek esetében

1. mielóma multiplex
  2. mielodiszpláziás szindrómák (MDS)
  3. köpenysejtes limfóma (MCL)
- kezelésére alkalmazzák.

#### Mielóma multiplex

A mielóma multiplex a rák egy típusa, amely a fehérvérsejtek egy bizonyos fajtáját, az úgynevezett plazmasejteket érinti. Ezek a sejtek felhalmozódnak a csontvelőben, és szabályozatlanul osztódnak. Ez károsíthatja a csontokat és a vesét.

A mielóma multiplex általában gyógyíthatatlan. A panaszokat és tüneteket azonban egy időre nagymértékben mérsékelni lehet vagy meg lehet szüntetni. Ezt nevezzük „remisszióknak”.

#### Újonnan diagnosztizált mielóma multiplex – olyan betegeknél, akik csontvelő-átültetésen (transzplantáción) estek át

Ebben a javallatban a Revlimid-et a transzplantáció után megfelelő felépülést követően, önmagában, fenntartó kezelésre alkalmazzák

#### Újonnan diagnosztizált mielóma multiplex – olyan betegeknél, akiknél nem lehet csontvelő-transzplantációt végezni

A Revlimid-et más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák:

- a „dexametazon” nevű gyulladásgátló gyógyszerrel együtt alkalmazva.
- a „melfalán” nevű kemoterápiás gyógyszerrel együtt alkalmazva, és
- a „prednizon” nevű immunszuppresszív gyógyszerrel együtt alkalmazva.

Ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelés elején fogja szedni, majd a továbbiakban önmagában fogja szedni a Revlimid-et.

Ha Ön 75 éves vagy idősebb, vagy közepesen súlyos vesebetegségben szenved, kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát, mielőtt a kezelést megkezdené.

#### Mielóma multiplex – olyan betegek, akik korábban már részesültek kezelésben

A Revlimid-et a „dexametazon” nevű gyulladásgátló gyógyszerrel együtt kell alkalmazni.

A Revlimid megállíthatja a mielóma multiplex okozta panaszok és tünetek rosszabbodását. Kimutatták azt is, hogy késlelteti a mielóma multiplex kezelés utáni visszatérését.

#### **Mielodiszpláziás szindrómák**

A z MDS számos különböző vér- és csontvelőbetegség gyűjtőneve. A vörösvérsejtek kórossá válnak, és nem működnek megfelelően. A betegek egy sor különböző panaszt és tünetet, köztük alacsony vörösvértestszámot (vérszegénység) tapasztalhatnak, vérátömlesztésre szorulhatnak, és fokozott lehet a fertőzések kockázata.

A Revlimid-et olyan felnőtt betegeknél alkalmazzák önmagában, akiknél MDS-t diagnosztizáltak, amennyiben a következők mindegyike vonatkozik rájuk:

- rendszeresen vérátömlesztésre van szüksége ahhoz, hogy vörösvértestszámát rendezni tudják („transzfúzió-dependens anémia”),
- a csontvelő sejtekben Önnél egy bizonyos „izolált 5q deléció típusú citogenetikai elváltozásnak” nevezett kórállapot áll fenn. Ez azt jelenti, hogy szervezete nem képes elegendő egészséges vörösvérsejtet termelni.
- korábban egyéb kezelési eljárásokat alkalmaztak, melyek nem voltak megfelelőek vagy hatásuk nem volt elég jó.

A Revlimid a szervezet által termelt kóros sejtek számának csökkentésével emelheti az egészséges vörösvértestek számát:

- ezzel csökkenthető a szükséges vérátömlesztések száma. Lehetséges, hogy egyáltalán nem lesz szükség vérátömlesztésre.

#### **Köpenysejtes limfóma**

Az MCL a az immunrendszer (a nyirokszövet része) daganatos megbetegedése. A „B-limfocita” vagy „B-sejt” nevű fehérvérsejt-típust érinti. Az MCL olyan betegség, melynek során a B-sejtek szabályozatlanul szaporodnak és felhalmozódnak a nyirokszövetben, a csontvelőben, illetve a vérben.

A Revlimid-et önmagában alkalmazzák olyan felnőtt betegek kezelésére, akiknél korábban már kezeltek más gyógyszerekkel.

## Hogyan hat a Revlimid?

A Revlimid a szervezet immunrendszerére gyakorol hatást, és közvetlenül a rákot támadja meg. Többféle módon fejt ki hatását:

- a rákos sejtek fejlődésének leállításával,
- az erek daganatba való benövésének leállításával,
- az immunrendszer egy részének serkentésével, hogy az megtámadja a rákos sejteket.

## 2. Tudnivalók a Revlimid szedése előtt

### Ne szedje a Revlimid-et:

- ha Ön terhes, azt gondolja, hogy esetleg terhes vagy terhességet tervez, **mivel a Revlimid várhatóan ártalmas a meg nem született gyermek számára** (lásd 2. pont, „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás – információk nők és férfiak számára”).
- ha teherbe eshet, kivéve, ha minden szükséges intézkedést megtesz a teherbe esés elkerülésére (lásd 2. pont, „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás – információk nők és férfiak számára”). Ha teherbe eshet, orvosa minden újabb adag felírásakor feljegyzi, hogy Ön minden szükséges óvintézkedést megtett, és erről Önnek is ad egy igazolást.
- ha allergiás a lenalidomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha úgy gondolja allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát.

Ha ezek közül bármelyik pont érvényes Önre, ne szedje a Revlimid-et. Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**A Revlimid szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:**

- régebben vérrögképződés fordult elő Önnél – fokozott lehet a kezelés alatt a vérrögök kialakulásának kockázata a vénákban és az artériákban;
- fertőzés bármilyen tünete áll fenn, például köhögés vagy láz;
- jelenleg fennáll vagy korábban bármikor fennállt Önnél vírusfertőzés, különösen hepatitisz B fertőzés, övsömör, HIV. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával. A Revlimid-kezelés a vírust hordozó betegeknél újra aktivizálhatja a vírust, ami a fertőzés kiújulását eredményezi. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy volt-e Önnek korábban hepatitisz B fertőzése.
- veseproblémái vannak – kezelőorvosa módosíthatja az Ön Revlimid adagját
- ha szívrohama volt, valaha véralvadékot találtak az ereiben vagy amennyiben dohányzik, magas a vérnyomása vagy magas a koleszterinszintje;
- talidomid (egy másik gyógyszer, amelyet mielóma multiplex kezelésére alkalmaznak) szedése során allergiás reakciók léptek fel, például bőrkiütés, viszketés, duzzanat, szédülés vagy légzési nehézség;
- korábban a következő tünetek bármelyikének kombinációját tapasztalta: kiütések az arcon vagy kiterjedt bőrkiütés, bőrpír, magas láz, influenzaszerű tünetek, nyirokcsomó-megnagyobbodás (a DRESS nevű súlyos bőrreakció jelei, amely eozinofiliával, azaz az ún. eozinofil fehérvérsejtek számának emelkedésével és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, lásd még 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, szóljon kezelőorvosának a kezelés megkezdése előtt.

Ha MDS-ben szenved, akkor Önnél valószínűbb lehet egy előrehaladottabb kórállapot, az úgynevezett akut mieloid leukémia (AML) kialakulása. Nem ismert továbbá, hogy a Revlimid hogyan befolyásolja az AML kialakulásának esélyét. Kezelőorvosa ezért vizsgálatokat végeztethet, amelyekkel ellenőrzi azokat a jeleket, amelyek alapján jobban előrejelezhető az AML kialakulásának valószínűsége a Revlimid-del végzett kezelés során.

## **Vizsgálatok és ellenőrzések**

A Revlimid-kezelés előtt és alatt Önnél rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni, mivel a Revlimid hatására csökkenhet a fertőzések ellen védő (fehérvérsejtek) és a véralvadást elősegítő (vérlemezkék) vérsejtek száma. Orvosa Önt vérvizsgálatra fogja küldeni:

- a kezelés előtt,
- a kezelés első 8 hete során minden héten,
- és ezután minden hónapban legalább egyszer.

## MCL-ben szenvedő, Revlimid-et szedő betegek

Kezelőorvosa azt fogja kérni Öntől, hogy menjen vérvizsgálatra:

- a kezelés megkezdése előtt
- a kezelés első 8 hete során (2 ciklus) minden héten
- ezután a 3. és 4. ciklusban 2 hetente (lásd 3. pont: Kezelési ciklus)
- ezután minden ciklus elején és
- minden hónapban legalább egyszer

Kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy összességében nagy mennyiségű daganatszövet található-e a szervezetében, a csontvelőt is beleértve. Ez egy olyan állapot kialakulásához vezethet, amikor a daganatok szétesnek és a vérben lévő vegyi anyagok szintjét a megszokottól eltérőre változtatják, ami veseelégtelenséghez vezethet (ezt a kórállapotot „tumor lízis szindrómának” nevezik);

Kezelőorvosa ellenőrizheti Önnél a bőrelváltozások, például vörös foltok vagy kiütések megjelenését.

Kezelőorvosa módosíthatja a Revlimid adagját vagy leállíthatja a kezelést, ha a vérvizsgálat eredménye vagy az Ön általános egészségi állapota azt indokolja. Ha Önt újonnan diagnosztizáltak, akkor kezelőorvosa az életkora és az Önnél már eleve fennálló egyéb betegségek alapján is értékkelheti a kezelést.

## **Véradás**

Ön nem adhat vért a kezelés során, illetve annak befejezése után 1 hétig.

## **Gyermekek és serdülők**

A Revlimid alkalmazása nem javallt gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében.

## **Idős betegek és vesebetegek**

Ha Ön 75 éves vagy idősebb, vagy közepes-súlyos fokú veseproblémái vannak, kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát a kezelés megkezdése előtt.

## **Egyéb gyógyszerek és a Revlimid**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy ápolóját a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Revlimid befolyásolhatja egyes gyógyszerek hatásmódját, bizonyos gyógyszerek pedig a Revlimid hatásmódját befolyásolhatják.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának vagy az ápolójának, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- bizonyos gyógyszerek, melyekkel a terhességet előzik meg, például a szájon át szedhető fogamzásgátlók, mivel megszűnhet a hatásuk,
- bizonyos szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszerek - például a digoxin,
- bizonyos vérhígító gyógyszerek - például a warfarin.

## **Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás – tájékoztató nők és férfiak számára**

### **Terhesség**

#### Revlimid-et szedő nők esetében

- A Revlimid szedése tilos a terhesség alatt, mert az várhatóan káros a meg nem született gyermekekre.

- A Revlimid szedése alatt tilos teherbe esnie. Ezért ha Ön fogamzóképes nő, akkor hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (lásd alább: „Fogamzásgátlás”).
- Amennyiben teherbe esik a Revlimid-kezelés alatt, a kezelést haladéktalanul meg kell szakítania, és értesítenie kell kezelőorvosát.

#### Revlimid-et szedő férfiak esetében

- Ha partnere teherbe esik azalatt, amíg Ön Revlimid-et szed, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát. Partnerének ajánlatos orvoshoz fordulnia.
- Önnek is hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (lásd alább: „Fogamzásgátlás”).

#### **Szoptatás**

A Revlimid szedése alatt tilos szoptatnia, mivel nem ismert, hogy a Revlimid átjut-e az anyatejbe.

#### **Fogamzásgátlás**

##### A Revlimid-et szedő nők

A kezelés megkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát arról, hogy Ön teherbe eshet-e, még abban az esetben is, ha Ön úgy gondolja, hogy ez valószínűtlen.

Ha Ön teherbe eshet:

- orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végeznie (minden kezelés előtt, a kezelés során 4 hetente, és 4 héttel a kezelés befejezése után), kivéve abban az esetben, ha igazolták, hogy a petevezeték műtétileg le lett kötve és a petesejtek nem juthatnak el a méhbe (petevezeték-lekötés)

ÉS

- hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés előtt 4 hétig, a kezelés során és az azt követő 4 héten keresztül. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

##### A Revlimid-et szedő férfiak

A Revlimid bejut az ondóba. Ha az Ön nőpartnere terhes vagy fogamzóképes, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszereket, akkor Önnek óvszert kell használnia a kezelés ideje alatt, valamint a kezelés befejeződése után 1 hétig, még akkor is, ha vazektómián esett át.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Revlimid bevétele után ne vezessen gépjárművet vagy ne végezzen munkát gépekkel, ha szédül, fáradt, álmos, forgó jellegű szédülése (vertigó) van, vagy homályos látást tapasztal.

#### **A Revlimid tejcukrot (laktózt) tartalmaz**

A Revlimid tejcukrot (laktózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni a Revlimid-et?**

A Revlimid-et mielóma multiplex, MDS és MCL kezelésében járatos orvosnak kell felírnia.

- Mielóma multiplex kezelésére történő alkalmazásakor olyan, betegeknél, akiknél nem lehet csontvelő-átültetést végezni, vagy korábban már kaptak másféle kezelést, a Revlimid-et más gyógyszerekkel együtt kell szedni (lásd 1. pont: „Milyen betegségek kezelésére alkalmazható a Revlimid?”).
- Mielóma multiplex kezelésére történő alkalmazásakor csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél, illetve MDS vagy MCL kezelésére történő alkalmazásakor a Revlimid-et önmagában kell szedni.

A Revlimid-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.



Ha a Revlimidet más gyógyszerekkel együtt szedi, akkor az alkalmazásukra és a hatásaikra vonatkozó további információkat illetően olvassa el ezen gyógyszerek betegtájékoztatóit.

### **Kezelési ciklus:**

A Revlimid-et és a Revlimid-del együtt alkalmazott gyógyszereket 4 hetes időszakok (28 nap) bizonyos napjain kell bevenni.

- Minden 28 napos időszakot egy „kezelési ciklusnak” nevezünk.
- A ciklus napjától függően egy vagy több gyógyszert fog bevenni. Bizonyos napokon azonban egyik gyógyszert sem kell bevennie.
- Az egyes 28 napos ciklusok befejezése után az elkövetkezendő 28 napban új „ciklust” kell kezdenie.

### **Mennyi Revlimid-et kell szedni?**

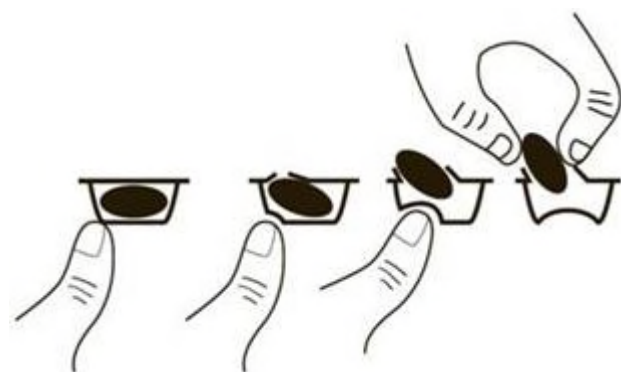
A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy:

- mennyi Revlimid-et kell szednie;
- az egyéb gyógyszerekből mennyit kell (ha kell egyáltalán) bevennie a Revlimid-del együtt;
- a kezelési ciklus mely napjain kell bevenni az egyes gyógyszereket.

### **Hogyan kell bevenni ezt a gyógyszert?**

- A kapszulákat egészben, lehetőleg vízzel kell lenyelnie.
- Ne törje össze, ne nyissa fel, vagy ne rágja meg a kapszulákat! Ha a sérült Revlimid kapszulából származó por érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.
- A kapszulákat étellel együtt vagy anélkül is beveheti.
- A Revlimid-et a beütemezett napokon, hozzávetőleg ugyanabban az időpontban kell bevenni.

A kapszula buborécsomagolásból történő eltávolításához a kapszulának csak az egyik végét nyomja ki a fólián keresztül. Ne nyomja meg a kapszula közepét, mert ez a kapszula törését okozhatja.



### **A Revlimid-kezelés ideje**

A Revlimid-kezelés 28 napos ciklusokban történik (lásd feljebb, „Kezelési ciklus”). A kezelési ciklusokat mindaddig folytatnia kell, amíg kezelőorvosa el nem rendeli a kezelés leállítását.

### **Ha az előírtnál több Revlimid-et vett be**

Ha az előírtnál több Revlimid-et vett be, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát.

### **Ha elfelejtette bevenni a Revlimid-et**

Ha elfelejtette bevenni a Revlimid-et a szokott időben és

- kevesebb mint 12 óra telt el azóta: azonnal vegye be a kapszulát.
- több mint 12 óra telt el azóta: ne vegye be a kapszulát. A következő napon a megszokott időben vegye be a következő kapszulát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Súlyos mellékhatások, melyek 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek (nagyon gyakori)**

A Revlimid csökkentheti a fertőzésektől védő fehérvérsejtek, valamint a véralvadást segítő vérsejtek (vérlemezkék) számát, ami vérzészavarokhoz vezethet, például orrvérzéshez vagy véraláfutások kialakulásához. A Revlimid-kezelés a vénákban vérrögképződéshez vezethet (trombózis).

Ezért azonnal **tájékoztatnia kell kezelőorvosát**, ha a következőket tapasztalja:

- Láz, hidegrázás, torokgyulladás, köhögés, fekély a szájban vagy fertőzés (beleértve a véráramban kialakuló fertőzést is [szepszis]).
- Sérülés nélküli vérzés vagy véraláfutás.
- Mellkasi fájdalom vagy lábfájdalom.
- Légzési nehézség.

##### **Egyéb mellékhatások**

Fontos figyelembe venni, hogy néhány betegnél kialakulhatnak egyéb típusú daganatos betegségek, és ennek kockázatát a Revlimid kezelés növelheti. Emiatt kezelőorvosának alaposan értékelnie kell az előny és kockázat viszonyát, amikor Revlimid-et ír fel Önnek.

**Nagyon gyakori** mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulnak elő):

- a vörösvértestek számának csökkenése, ami fáradtsággal és gyengeséggel járó vérszegénységet okozhat.
- székrekedés, hasmenés, hányinger, bőrpír, kiütések, hányás, izomgörcsök, izomfájdalom, csontfájdalom, ízületi fájdalom, fáradtság, egész testre, köztük a karokra és lábakra is kiterjedő duzzanatok.
- láz és influenzaszerű tünetek, például láz, izomfájdalom, fejfájás, fülfájás és hidegrázás.
- zsibbadás, bizsergő, illetve égő érzés a bőrön, kéz, illetve lábfájdalom, szédülés, remegés, az ízérzésben bekövetkező változások.
- a karba, a nyakba, az állkapocsba, a hátba vagy a gyomorba sugárzó mellkasi fájdalom, verejtékezés és légszomj, hányinger vagy hányás, amelyek szívroham (miokardiális infarktus) tünetei lehetnek.
- étvágycsökkenés, a vér alacsony káliumszintje.
- lábfájás (ami a trombózis egyik tünete lehet), mellkasi fájdalom, illetve légszomj (amit a tüdőben található véralvadékok, az úgynevezett tüdőembólia okozhat).
- bármilyen fertőzés.
- a tüdő és a felső légutak fertőzése, légszomj.
- homályos látás.
- a szemlencse felhősödése (szürkehályog).
- veseproblémák.
- a vérben található egyik fehérje szintjében bekövetkező változás, amely a verőerek duzzanatát okozhatja (vaszkulitisz).
- a vércukorszint megemelkedése (cukorbetegség).
- fejfájás.
- száraz bőr.
- gyomorfájdalom.
- hangulatváltozás, alvásproblémák.

**Gyakori** mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő):

- az orr körüli melléküregek fertőzése.
- íny-, gyomor-, illetve bélvérzés.
- a fájdalomnak, a tumor méretének és a tumor körüli pirosságnak a fokozódása.
- megemelkedett vérnyomás vagy vérnyomáscsökkenés, lassú, gyors vagy szabálytalan szívverés.

- a bőr sötétebbé válása.
- bőrkiütés, a bőr berepedése, hámlása vagy leválása.
- csalánkiütés, viszketés, fokozott verejtékezés, kiszáradás.
- fájdalmas, gyulladt száj, száraz száj, nyelési nehézség.
- gyomorégés.
- a szokásosnál jóval több vagy jóval kevesebb vizelet (mely a veseelégtelenség tünete lehet), véres vizelet ürítése.
- légszomj, különösen fekvéskor (ami a szívelégtelenség tünete lehet).
- merevedési zavarok.
- szélütés, ájulás.
- izomgyengeség.
- ízületi duzzanat.
- a pajzsmirigyhormon szintjének megváltozása a vérben, a vér alacsony kalcium-, foszfát-, illetve magnéziumszintje.
- depresszió.
- sükettség.
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények.
- egyensúlyzavar, mozgászavar.
- fülszűrés (fülzúgás).
- vastöbblet a szervezetben.
- szomjúság.
- zavartság.
- fogfájás.
- testtömeg-csökkenés.

**Nem gyakori** mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő):

- koponyán belüli vérzés.
- keringési zavarok.
- látás elvesztése.
- a libidó (szexuális vágy) elvesztése.
- nagy mennyiségű vizelet ürítése, csontfájdalom és gyengeség, amelyek egy vesebetegség (Fanconi-szindróma) tünetei lehetnek.
- gyomor- és bélpanaszok, felfúvódás vagy hasmenés, melyek a vastagbél gyulladásának (kolitisznak vagy cöcitisznek is nevezik) tünetei lehetnek.
- a szokásosnál sokkal több, illetve sokkal kevesebb vizelet ürítése, amely a vesebetegség egy típusának (úgynevezett tubuláris nekrozis) tünete lehet.
- a bőr színében bekövetkező változások, napfényérzékenység.
- bizonyos típusú bőrdaganatok.
- csalánkiütés, kiütések, szem-, száj-, illetve arcduzzanat, nehézlégzés, illetve viszketés, melyek allergiás reakció tünetei lehetnek .

**Ritka** mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő):

- Súlyos allergiás reakció, amely kezdődhet körülírt területen jelentkező kiütéssel, majd továbbterjedhet az egész testre, a bőr kiterjedt leválását okozva (Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis).
- Tumor lízis szindróma – az anyagcserét érintő szövődmények, amelyek a rák kezelése során, és néha akár kezelés nélkül is jelentkezhetnek. Ezeket a szövődményeket az elpusztuló rákos sejtek bomlástermékei okozzák, és a következők lehetnek: a vér kémiai összetétele megváltozik; magas kálium-, foszfát- és húgysav-, valamint alacsony kalciumszint alakul ki, ami a veseműködés és a szívverés megváltozásához, görcsök kialakulásához és néha halálhoz vezet.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Hirtelen fellépő vagy enyhe, de súlyosbodó felhasi és/vagy hátfájás, amely néhány napig fennmarad, és esetlegesen hányinger, hányás, láz és szapora szívverés kísérheti. Ezeket a tüneteket hasnyálmirigy-gyulladás okozhatja.

- Sípoló légzés, nehézlégzés vagy száraz köhögés, amelyek a tüdőszövetek gyulladásának tünetei lehetnek.
- A bőr, a nyálkahártya vagy a szemek sárga elszíneződése (sárgaság), halvány színű széklet, sötét színű vizelet, bőrviszketés, kiütés, hasi fájdalom vagy haspuffadás – ezek májkárosodás (májbetegség) tünetei lehetnek.
- Az izmok lebomlásának (rabdomiolízis) (izomfájdalom, -gyengeség vagy -duzzanat) ritka, esetlegesen veseproblémákhoz vezető eseteit figyelték meg, melyek közül néhány eset a Revlimid sztatinnal (a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek egy típusa) együtt történő alkalmazása mellett fordult elő.
- A bőrt érintő betegség, amelyet a kis vérerek gyulladása okoz, és ízületi fájdalommal, valamint lázzal jár (leukocitoklasztos vaszkulitisz).
- A gyomor- vagy a bélfal károsodása. Ez nagyon súlyos fertőzéshez vezethet. Erős hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás, véres széklet jelentkezése vagy a székelési szokások megváltozása esetén szóljon kezelőorvosának.
- Vírusfertőzések, beleértve a herpesz zoster (más néven „övsömör”, fájdalmas, hólyagos bőrkiütést okozó vírusbetegség), valamint a hepatitisz B fertőzés kiújulását (ami a bőr és a szemek sárgás elszíneződését, sötétbarna színű vizeletet, jobb oldali hasi fájdalmat, lázat, hányingert vagy hányást okozhat).
- Nagy kiterjedésű bőrkiütések, hőemelkedés, emelkedett májenzimszintek, kóros vérkép (eozinofília), nyirokcsomó-megnagyobbodás és más szervek érintettsége (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma). Ha ezek a tünetek alakulnak ki Önnél, hagyja abba a lenalidomid szedését, és forduljon kezelőorvosához vagy kérjen azonnali orvosi segítséget. Lásd még 2. pont.
- Átültetett szerv (pl. vese, szív) kilökődése.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Revlimid-et tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a csomagolása megsérült vagy már felbontották.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérjük, a fel nem használt gyógyszereket juttassa vissza a gyógyszertárba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Revlimid?**

Revlimid 2,5 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 2,5 mg lenalidomid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát

- kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171), indigókármin (E132) és sárga vas-oxid (E172)
- jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

#### Revlimid 5 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 5 mg lenalidomid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát
  - kapszulahéj: zselatin és titán-dioxid (E171)
  - jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

#### Revlimid 7,5 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 7,5 mg lenalidomid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát
  - kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172)
  - jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

#### Revlimid 10 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 10 mg lenalidomid hatóanyagot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát
  - kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171), indigókármin (E132) és sárga vas-oxid (E172)
  - jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

#### Revlimid 15 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 15 mg lenalidomidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát
  - kapszulahéj: zselatin, titán-dioxid (E171) és indigókármin (E132)
  - jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

#### Revlimid 20 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 20 mg lenalidomidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát
  - kapszulahéj: zselatin és titán-dioxid (E171), indigókármin (E132) és sárga vas-oxid (E172)
  - jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

#### Revlimid 25 mg-os kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kapszula 25 mg lenalidomidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - a kapszula tartalma: vízmentes laktóz (lásd 2. pont), mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát
  - kapszulahéj: zselatin és titán-dioxid (E171)
  - jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

## **Milyen a Revlimid külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Revlimid kék-zöld/fehér 2,5 mg-os kemény kapszula „REV 2.5 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag egy vagy három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 7 vagy 21 kapszulát jelent csomagonként.

Revlimid fehér 5 mg-os kemény kapszula „REV 5 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag egy vagy három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 7 vagy 21 kapszulát jelent csomagonként.

Revlimid halványsárga/fehér 7,5 mg-os kemény kapszula „REV 7.5 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 21 kapszulát jelent csomagonként.

Revlimid kékes-zöld/halványsárga 10 mg-os kemény kapszula „REV 10 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag egy vagy három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 7 vagy 21 kapszulát jelent csomagonként.

Revlimid halványkék/fehér 15 mg-os kemény kapszula „REV 15 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag egy vagy három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 7 vagy 21 kapszulát jelent csomagonként.

Revlimid kék-zöld/világoskék 20 mg-os kemény kapszula „REV 20 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 21 kapszulát jelent csomagonként.

Revlimid fehér 25 mg-os kemény kapszula „REV 25 mg” felirattal ellátva.

A kapszulákat csomagokban hozzák forgalomba. Minden csomag három buborékcsomagolást tartalmaz, minden egyes buborékcsomagolásban 7 kapszulával. Ez összesen 21 kapszulát jelent csomagonként.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

Egyesült Királyság

**Gyártó**

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Egyesült Királyság

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Egyesült Királyság

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.