

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly  
Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly  
Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly  
Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly  
Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly  
Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly  
Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 73,5 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

### Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 147 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

### Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 144,5 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

### Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 294 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

### Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 289 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

### Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 244,5 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

### Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 200 mg laktózy (vo forme bezvodéj laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### **3. LIEKOVÁ FORMA**

Tvrdá kapsula.

#### Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly

Modrozeleno/biele kapsuly veľkosti 4, 14,3 mm, s označením „REV 2.5 mg“.

#### Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly

Biele kapsuly, veľkosť 2, 18,0 mm, s označením „REV 5 mg“.

#### Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly

Bledožlté/biele kapsuly, veľkosť 2, 18,0 mm, s označením „REV 7.5 mg“.

#### Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly

Modrozeleno/svetložlté kapsuly, veľkosť 0, 21,7 mm, s označením „REV 10 mg“.

#### Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly

Svetlomodro/biele kapsuly, veľkosť 0, 21,7 mm, s označením „REV 15 mg“.

#### Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly

Modrozeleno/bledomodré kapsuly, veľkosť 0, 21,7 mm, s označením „REV 20 mg“.

#### Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly

Biele kapsuly, veľkosť 0, 21,7 mm, s označením „REV 25 mg“.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikácie**

##### Mnohopočetný myelóm

Revlimid ako monoterapia je indikovaný na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

Revlimid ako kombinovaná terapia (pozri časť 4.2) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

Revlimid v kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii.

##### Myelodysplastický syndróm

Revlimid ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom s anémiou závislou od transfúzií v spojení s izolovanou cytogenetickou abnormalitou delécie 5q, keď iné terapeutické možnosti sú nedostatočné alebo nevhodné.

## Lymfóm z plášťových buniek

Revlimid ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma) (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Revlimidom má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním onkologickej liečby.

Pre všetky indikácie uvedené nižšie:

- Dávkovanie sa upravuje na základe klinických a laboratórnych nálezov (pozri časť 4.4).
- Úpravy dávky počas liečby a pri opätovnom začatí liečby sa odporúčajú na kontrolu trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa, neutropénie alebo inej toxicity 3. alebo 4. stupňa ohodnotenej ako súvisiacej s lenalidomidom.
- V prípade neutropénie sa má pri liečbe pacienta zvážiť použitie rastových faktorov.
- Ak uplynulo menej ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient túto dávku môže užiť. Ak uplynulo viac ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient nemá užiť túto dávku, ale má užiť až ďalšiu dávku v obvyklom čase nasledujúci deň.

#### Dávkovanie

##### Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)

- Udržiavacia terapia lenalidomidom u pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT)

Udržiavacia terapia lenalidomidom má začať po primeranom obnovení krvného obrazu po predchádzajúcej ASCT bez príznakov progresie. Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je absolútny počet neutrofilov (ANC) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, a/alebo počet trombocytov < 75 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Odporúčaná dávka*

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne kontinuálne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov) podávaná až do progresie ochorenia alebo intolerancie. Po 3 cykloch udržiavacej terapie lenalidomidom sa môže dávka zvýšiť na 15 mg perorálne jedenkrát denne v prípade, že je tolerovaná.

- *Kroky pri znižovaní dávky*

	Začiatková dávka (10 mg)	Ak zvýšená dávka (15 mg) <sup>a</sup>
Dávka na úrovni -1	5 mg	10 mg
Dávka na úrovni -2	5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)	5 mg
Dávka na úrovni -3	Nevzťahuje sa	5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)
	Nedávkovať pod 5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)	

<sup>a</sup> Po 3 cykloch udržiavacej terapie lenalidomidom sa môže dávka zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne perorálne v prípade, že je tolerovaná

- *Trombocytopenia*

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na < 30 x 10 <sup>9</sup> /l Vrátia sa na ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušenie liečby lenalidomidom

Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne
--------------------------------------	--

- *Neutropénia*

Keď neutrofilý	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Klesnú na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony Stimulating Factor, G-CSF), a udržiajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

- Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom až do progresie ochorenia u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ , a/alebo počet trombocytov  $< 50 \times 10^9/l$ .

*Odporúčaná dávka*

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 25 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1., 8., 15. a 22. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Pacienti môžu pokračovať v liečbe lenalidomidom a dexametazónom až do progresie ochorenia alebo intolerancie.

- *Kroky pri znižovaní dávky*

	lenalidomid <sup>a</sup>	dexametazón <sup>a</sup>
Začiatková dávka	25 mg	40 mg
Dávka na úrovni -1	20 mg	20 mg
Dávka na úrovni -2	15 mg	12 mg
Dávka na úrovni -3	10 mg	8 mg
Dávka na úrovni -4	5 mg	4 mg
Dávka na úrovni -5	2,5 mg	Neuplatňuje sa

<sup>a</sup> Znižovanie dávky môže u oboch liekov prebiehať nezávisle.

- *Trombocytopenia*

Trombocyty	Odporúčaný postup
Pokles na $< 25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom do konca cyklu <sup>a</sup>
Návrat na $\geq 50 \times 10^9/l$	Zníženie dávky o jednu úroveň v ďalšom cykle pri pokračovaní liečby

<sup>a</sup> Ak sa toxicita obmedzujúca dávku (Dose limiting toxicity, DLT) vyskytne  $> 15$ . deň cyklu, liečba lenalidomidom bude prerušená minimálne do konca daného 28-dňového cyklu.

- *Neutropénia*

Neutrofilý	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 1 \times 10^9/l$ keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne

Neutrofily	Odporúčaný postup
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ keď sa pozorujú iné, od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne.

Pri hematologickej toxicite sa môže v liečbe lenalidomidom pokračovať v najbližšej vyššej úrovni dávky (až po začiatkovú dávku), ak liečba viedla k zlepšeniu funkcie kostnej drene (bez hematologickej toxicity aspoň 2 po sebe idúce cykly: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  s počtom trombocytov  $\geq 100 \times 10^9/l$  na začiatku nového cyklu).

- Lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom nasledovaný udržiavacou dávkou lenalidomidu u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$ , a / alebo je počet trombocytov  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka je lenalidomid 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až 9 cyklov, melfalán 0,18 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov, prednizón 2 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Pacienti ktorí dokončia 9 cyklov, alebo ktorí nemôžu dokončiť kombinovanú liečbu z dôvodu intolerancie, sú liečení monoterapiou lenalidomidom nasledujúcim spôsobom: 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až do progresie ochorenia.

- *Kroky pri znižovaní dávky*

	lenalidomid	melfalán	prednizón
Začiatková dávka	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dávka na úrovni -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dávka na úrovni -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dávka na úrovni -3	2,5 mg	Neuplatňuje sa	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkolvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony Stimulating Factor, G-CSF), a udržiajte dávku lenalidomidu

- *Trombocytopenia*

Trombocyty	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 25 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom a melfalánom v dávke na úrovni -1
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2 alebo -3) jedenkrát denne.

- *Neutropénia*

Neutrofily	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ keď sa pozorujú iné, od dávky	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke

Neutrofilý	Odporúčaný postup
závislé hematologické toxicity ako neutropénia	na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne.

<sup>a</sup>V prípade, že pacient nebol liečený G-CSF, začnite liečbu G-CSF. V deň 1 nasledujúceho cyklu, pokračujte v podávaní G-CSF podľa potreby a udržiavajte dávku lenalidomidu v prípade, že neutropénia bola jediná DLT. V opačnom prípade, znížte dávku o jednu úroveň na začiatku nasledujúceho cyklu.

#### Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  a/alebo ak je počet trombocytov  $< 75 \times 10^9/l$  alebo, v závislosti od rozsahu infiltrácie kostnej drene plazmatickými bunkami, počet trombocytov  $< 30 \times 10^9/l$ .

#### *Odporúčaná dávka*

Odporúčaná začiatková dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov terapie a potom 40 mg denne v 1. až 4. deň každých 28 dní.

Predpisujúci lekári majú starostlivo zhodnotiť, ktorú dávku dexametazónu použiť, pričom treba vziať do úvahy zdravotný stav a stav ochorenia pacienta.

#### • *Kroky pri znižovaní dávky*

Začiatková dávka	25 mg
Dávka na úrovni -1	15 mg
Dávka na úrovni -2	10 mg
Dávka na úrovni -3	5 mg

#### • *Trombocytopenia*

Trombocyty	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nedávkať v množstve menšom ako 5 mg jedenkrát denne.

#### • *Neutropénia*

Neutrofilý	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď sa pozorujú iné, od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nedávkať v množstve menšom ako 5 mg jedenkrát denne.

Myelodysplastický syndróm (myelodysplastic syndromes, MDS)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo ak je počet trombocytov < 25 x 10<sup>9</sup>/l.

*Odporúčaná dávka*

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

• *Kroky pri znižovaní dávky*

Začiatková dávka	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	5 mg jedenkrát denne v 1. až 28. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -2	2,5 mg jedenkrát denne v 1. až 28. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -3	2,5 mg každý druhý deň v 1. až 28. deň každých 28 dní

• *Trombocytopenia*

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l – < 50 x 10 <sup>9</sup> /l aspoň 2-krát- v priebehu ≥ 7 dní alebo keď sa počet trombocytov upraví kedykoľvek na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

• *Neutropénia*

Keď neutrofilý	Odporúčaný postup
Klesnú na < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

*Vysadenie lenalidomidu*

Pacienti, u ktorých sa neobjaví aspoň menšia odpoveď erytroidného radu v priebehu 4 mesiacov od začiatku liečby, preukázaná znížením požiadaviek na transfúziu aspoň o 50 % alebo, ak nedostávajú transfúziu, vzostupom hemoglobínu o 1 g/dl, majú vysadiť liečbu lenalidomidom.

Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma – MCL)

*Odporúčaná dávka*

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 25 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

• *Kroky pri znižovaní dávky*

Začiatková dávka	25 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	20 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -2	15 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -3	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -4	5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -5	2,5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní <sup>1</sup> 5 mg každý druhý deň v 1. až 21. deň každých 28 dní

<sup>1</sup> - V krajinách, kde sú 2,5-mg kapsuly dostupné.

• *Trombocytopenia*



Ked' trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa nad $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4 alebo -5). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -5

- *Neutropénia*

Ked' neutrofilly	Odporúčaný postup
Klesnú pod $< 1 \times 10^9/l$ počas najmenej 7 dní alebo klesnú pod $< 1 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) alebo klesnú pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $1 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 7 dní alebo pokles pod $< 1 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) alebo pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4 alebo -5). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -5

### *Reakcia vzplanutia tumoru*

V liečbe lenalidomidom u pacientov s reakciou vzplanutia tumoru (TFR, tumour flare reaction) 1. alebo 2. stupňa sa môže pokračovať bez prerušenia alebo úpravy dávkovania po uvážení lekára. U pacientov s TFR 3. alebo 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom, kým TFR neklesne na  $\leq 1$ . stupeň a pacienti môžu byť liečení symptomaticky podľa odporúčania pre liečbu TFR 1. a 2. stupňa (pozri časť 4.4).

### *Všetky indikácie*

V prípade iných toxicít 3. alebo 4. stupňa ohodnotených ako súvisiacich s lenalidomidom má byť liečba prerušená a znovu obnovená v najbližšej nižšej úrovni dávky iba keď sa toxicita zmiernila na  $\leq 2$ . stupeň podľa uváženia lekára.

Prerušenie alebo vysadenie liečby lenalidomidom sa má zvážiť pri každom výseve 2. alebo 3. stupňa. Lenalidomid sa musí vysadiť pri angioedéme, výseve 4. stupňa, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm, na toxickú epidermálnu nekrolýzu (Toxic epidermal necrolysis, TEN) alebo pri liekovej reakcii s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS) a po vysadení kvôli týmto reakciám sa nemá liečba opäť znovu obnoviť.

### *Osobitné populácie*

- Pediatrická populácia

Revlimid sa nemá používať u detí a dospelých od narodenia do menej ako 18 rokov vzhľadom na bezpečnosť (pozri časť 5.1).

- Staršie osoby

V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú popísané v časti 5.2. Lenalidomid sa v klinických štúdiách používal u pacientov s mnohopočetným myelómom vo veku do 91 rokov, u pacientov s myelodysplastickým syndrómom vo veku do 95 rokov a u pacientov s lymfómom z plášťových buniek vo veku do 88 rokov (pozri časť 5.1).

Keďže u starších pacientov je pravdepodobnejšia znížená funkcia obličiek, odporúča sa starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek.

*Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti nespôsobilí na transplantáciu*

Pacienti s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom vo veku 75 rokov a starší majú byť starostlivo zhodnotení pred začatím liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov starších ako 75 rokov liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom je začiatočná dávka dexametazónu 20 mg denne v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu.

Pre pacientov starších ako 75 rokov liečených lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom nebola navrhnutá úprava dávky.

U pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom vo veku 75 rokov a starších, ktorí užívali lenalidomid, bola pozorovaná vyššia incidencia závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k prerušeniu liečby.

Kombinovaná liečba lenalidomidom bola menej tolerovaná u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom starších ako 75 rokov v porovnaní s mladšou populáciou. Títo pacienti prerušovali liečbu vo vyššej miere kvôli intolerancii (3. alebo 4. stupeň nežiaducich účinkov a závažných nežiaducich účinkov), v porovnaní s pacientmi < 75 rokov.

*Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou*

Percento pacientov s mnohopočetným myelómom vo veku 65 alebo starších sa výrazne neodlišovalo medzi skupinou liečenou lenalidomidom/dexametazónom a placebom/dexametazónom. Z hľadiska bezpečnosti a účinnosti sa nepozoroval žiadny rozdiel medzi týmito a mladšími pacientmi, u starších osôb však nemožno vylúčiť väčšiu predispozíciu.

*Myelodysplastický syndróm*

U pacientov s myelodysplastickým syndrómom liečených lenalidomidom sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi pacientmi vo veku nad 65 rokov a mladšími pacientmi.

*Lymfóm z plášťových buniek*

U pacientov s lymfómom z plášťových buniek liečených lenalidomidom sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi pacientmi vo veku 65 alebo viac a pacientmi vo veku pod 65 rokov.

- Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Lenalidomid sa vylučuje predovšetkým obličkami; u pacientov s vyšším stupňom poruchy funkcie obličiek môže byť narušená tolerancia liečby (pozri časť 4.4). Odporúča sa starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, s mnohopočetným myelómom, s myelodysplastickým syndrómom alebo lymfómom z plášťových buniek nie je potrebná úprava dávky.

Nasledovné úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby a po celú dobu liečby u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu ochorenia obličiek. Nie sú skúsenosti z klinických štúdií fázy III s konečným štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr <30 ml/min, vyžadujúcich dialýzu).

#### Mnohopočetný myelóm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg jedenkrát denne <sup>1</sup>
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne <sup>2</sup> 15 mg každý druhý deň
Konečné štádium ochorenia obličiek ( <i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V deň dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

<sup>1</sup> Dávku je možné po 2 cykloch zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak pacient nereaguje na liečbu a liečbu dobre znáša.

<sup>2</sup> V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5 mg kapsuly.

#### Myelodysplastický syndróm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky	
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Začiatková dávka	5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg jedenkrát každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Začiatková dávka	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg dvakrát týždenne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu) V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.	Začiatková dávka	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg dvakrát týždenne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)

		cyklov)
--	--	---------

\* Odporúčané kroky pri znižovaní dávky počas liečby a opätovného začatia liečby na kontrolu neutropénie alebo trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa alebo inej toxicity 3. alebo 4. stupňa ohodnotenej ako súvisiacej s lenalidomidom, ako je to popísané vyššie.

### *Lymfóm z plášťových buniek*

<b>Funkcia obličiek (CLcr)</b>	<b>Úprava dávky</b> (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg jedenkrát denne <sup>1</sup>
Ťažká porucha funkcie obličiek ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne <sup>2</sup> 15 mg každý druhý deň
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

<sup>1</sup> Dávku je možné po 2 cykloch zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak pacient nereaguje na liečbu a liečbu dobre znáša.

<sup>2</sup> V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5-mg kapsuly.

Po začatí liečby lenalidomidom má následná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vychádzať zo znášanlivosti liečby individuálneho pacienta, ako je to popísané vyššie.

- **Pacienti s poruchou funkcie pečene**

Lenalidomid sa neskúmal konkrétne u pacientov s poruchou funkcie pečene a neexistujú žiadne zvláštne odporúčania na dávkovanie.

### Spôsob podávania

Perorálne užívanie.

Kapsuly Revlimid sa majú užívať perorálne približne v rovnaký čas v plánované dni. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani hrýzť. Kapsuly sa majú prehĺtať celé, najlepšie je ich zapíť vodou. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pri vyberaní kapsuly z blistra sa odporúča zatlačiť len na jednej strane, aby sa minimalizovalo riziko deformácie alebo rozlomenia kapsuly.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidné ženy.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Upozornenie týkajúce sa gravidity

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu.

Podmienky Programu prevencie gravidity musia byť splnené u všetkých pacientok, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že žena nemôže otehotnieť.

### Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

Pacientka alebo partnerka pacienta môže otehotnieť, pokiaľ nespĺňa aspoň jedno z nasledovných kritérií:

- Vek  $\geq 50$  rokov a prirodzená amenorea  $\geq 1$  rok (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevylučuje plodnosť).
- Odborným gynekológom potvrdené predčasné zlyhanie vaječníkov.
- Predchádzajúca bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

### Poradenstvo

U žien, ktoré môžu otehotnieť, je lenalidomid kontraindikovaný, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre plod.
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a počas 4 týždňov po ukončení liečby.
- Aj keď má žena, ktorá môže otehotnieť, amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky gravidity a potrebu rýchlej konzultácie v prípade rizika novej gravidity.
- Uvedomuje si potrebu začatia liečby hneď ako je lenalidomid vydaný po negatívnom tehotenskom teste.
- Uvedomuje si potrebu a súhlasí s vykonaním tehotenských testov každé 4 týždne, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním lenalidomidu.

U mužov užívajúcich lenalidomid farmakokinetické údaje preukázali, že lenalidomid je počas liečby prítomný v ľudskej sperme vo veľmi malých množstvách a u zdravých jedincov je nedetekovateľný v ľudskej sperme 3 dni po ukončení jeho užívania (pozri časť 5.2). V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s predĺženou elimináciou, ako napr. pri poruche funkcie obličiek, musia všetci pacienti - muži užívajúci lenalidomid spĺňať nasledovné podmienky:

- Uvedomujú si očakávané teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s tehotnou ženou alebo so ženou, ktorá môže otehotnieť
- Uvedomujú si potrebu používania kondómov, ak majú pohlavný styk s tehotnou ženou alebo so ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (aj keď muž podstúpil vazektómiu), a to počas liečby a ešte 1 týždeň po prerušení dávky a/alebo ukončení liečby.
- Porozumeli tomu, že pacient má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára, ak jeho partnerka otehotnie, pokiaľ užíva Revlimid alebo krátko po tom, ako prestal užívať Revlimid, a že sa odporúča odkázať partnerku na vyšetrenie k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii na posúdenie a konzultáciu.

Lekár predpisujúci liek musí v prípade ženy, ktorá môže otehotnieť, zabezpečiť aby:

- Pacientka spĺňala podmienky Programu prevencie gravidity vrátane uistenia, že im dostatočne porozumela.
- Pacientka vyššie uvedené podmienky potvrdila.

### Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať niektorú z účinných metód antikoncepcie počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas 4 týždňov po liečbe lenalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia,

s výnimkou, že sa pacientka zaviazá k úplnej a nepretržitej, mesačne potvrdenej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola zavedená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odporučiť k odbornému gynekológovi, ktorý jej nasadí vhodnú antikoncepciu.

Nasledovné príklady sa môžu považovať za vhodné metódy antikoncepcie:

- Implantát
- Vnútromaternicový systém (intrauterine system, IUS) uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozborami spermy
- Tabletky inhibujúce ovuláciu obsahujúce iba progesterón (t.j. dezogestrel)

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinovanej liečbe, v menšej miere u pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek užívajúcich monoterapiu lenalidomidom sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky (pozri tiež časť 4.5). Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho tromboembolizmu pokračuje počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa počas súbežnej liečby dexametazónom môže znížiť (pozri časť 4.5).

Implantáty a vnútromaternicové systémy uvoľňujúce levonorgestrel sa spájajú so zvýšeným rizikom infekcie v čase zavádzania a nepravidelného vaginálneho krvácania. Antibiotická profylaxia sa má zväziť najmä u pacientok s neutropéniou.

Vnútromaternicové telieska uvoľňujúce med' sa všeobecne neodporúčajú z dôvodu potenciálnych rizík infekcie v čase zavádzania a straty menštruačnej krvi, čo môže ohroziť pacientky s neutropéniou alebo trombocytopéniou.

#### Tehotenské testy

U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa musia v súlade s odporúčaniami pod lekárskej dohľadom vykonať tehotenské testy minimálne s citlivosťou 25 mIU/ml, ako sa uvádza nižšie. Táto požiadavka platí aj pre ženy, ktoré môžu otehotnieť a dodržiavajú úplnú a nepretržitú sexuálnu abstinenciu. V ideálnom prípade sa má uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku v rovnaký deň. Lenalidomid sa má vydať ženám, ktoré môžu otehotnieť, do 7 dní od jeho predpísania.

#### Pred začatím liečby

Ak pacientka už aspoň po 4 týždne používala účinnú antikoncepciu, má byť počas konzultácie pri predpisovaní lenalidomidu, alebo 3 dni pred návštevou u predpisujúceho lekára, vykonaný tehotenský test pod lekárskej dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby lenalidomidom tehotná.

#### Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekárskej dohľadom sa má opakovať každé 4 týždne, vrátane 4 týždňov po ukončení liečby, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy u lekára pri predpísaní lieku alebo počas 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.

#### Ďalšie preventívne opatrenia

Pacienti majú byť poučení o tom, že nikdy nesmú dať tento liek inej osobe, a že po ukončení liečby majú kvôli bezpečnej likvidácii vrátiť všetky nepoužité kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a 1 týždeň po ukončení užívania lenalidomidu.

#### Edukačné materiály, obmedzenia preskripcie a výdaja lieku

V snahe pomôcť pacientom predísť expozícii plodu lenalidomidom, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov lenalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť návod na potrebné tehotenské testy. Predpisujúci lekár musí informovať pacientov - mužov a ženy - o predpokladanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu gravidity špecifikovaných v Programe prevencie gravidity a poskytnúť pacientom vhodnú vzdelávaciu brožúru, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku v súlade s národným systémom kariet pacienta. Národný systém kontrolovanej distribúcie bol implementovaný v spolupráci s príslušným národným úradom. Systém kontrolovanej distribúcie zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na kontrolu predpisovania a/alebo výdaja lieku a zbieranie podrobných údajov o indikácii za účelom dôkladného sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie v rámci národného územia. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť v rovnaký deň. Lenalidomid sa má vydať ženám, ktoré môžu otehotnieť, do 7 dní od jeho predpisania, na základe negatívneho tehotenského testu uskutočneného pod lekárskeho dohľadom. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže predpísať liek na jednom lekárskom predpise na maximálne 4 týždne a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na maximálne 12 týždňov.

#### Ďalšie osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Infarkt myokardu*

U pacientov užívajúcich lenalidomid, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi a počas prvých 12 mesiacov pri použití v kombinácii s dexametazónom, bol zaznamenaný infarkt myokardu. Pacientov so známymi rizikovými faktormi – vrátane predchádzajúcej trombozy – je potrebné starostlivo sledovať a prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

##### *Venózne a arteriálne tromboembolické príhody*

U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom venózne tromboembólie (hlavne trombozy hlbokých žíl a pľúcnej embólie) a v menšej miere bol pozorovaný pri lenalidomide v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

U pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek bola monoterapia lenalidomidom spojená s nižším rizikom venózne tromboembólie (hlavne trombozy hlbokých žíl a pľúcnej embólie), ako u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (hlavne infarktu myokardu a cerebrovaskulárnej príhody), ktorá bola pozorovaná v menšej miere pri liečbe lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom. Riziko rozvoja ATE je nižšie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v monoterapii než u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe.

Preto je potrebné pacientov so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu – vrátane predchádzajúcej trombozy – starostlivo sledovať. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo predchádzajúca anamnéza tromboembolických príhod môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombózy. Preto sa erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom používať opatrne. Koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k prerušeniu užívania erytropoetických látok.

Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať známky a príznaky tromboembolizmu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch rúk alebo nôh. Profylaktické antitrombotiká sa odporúčajú najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre trombotické problémy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov.

Ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek tromboembolická príhoda, liečba sa musí vysadiť a musí sa nasadiť štandardná antikoagulačná liečba. Po stabilizácii pacienta antikoagulačnou liečbou a po zvládnutí všetkých komplikácií tromboembolickej príhody sa môže liečba lenalidomidom znovu začať v pôvodnej dávke v závislosti od posúdenia prínosu a rizika. Pacient má pokračovať v antikoagulačnej liečbe počas liečby lenalidomidom.

#### Neutropénia a trombocytopénia

Hlavné toxicity obmedzujúce dávku lenalidomidu zahŕňajú neutropéniu a trombocytopéniu. Na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby lenalidomidom a následne každý mesiac sa má vyšetriť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu leukocytov, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a hematokritu kvôli sledovaniu cytopénií. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek má byť sledovanie v 3. a 4. cykle každé dva týždne a následne na začiatku každého cyklu. Môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

V prípade neutropénie má lekár pri liečbe pacienta zvážiť použitie rastových faktorov. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy.

Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky náchylné na vyvolanie krvácania (pozri časť 4.8, Hemoragické poruchy).

Pri súbežnom podávaní lenalidomidu s inými myelosupresívnymi látkami sa má postupovať opatrne.

- Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, liečení udržiavacou dávkou lenalidomidu

Nežiaduce reakcie v štúdiu CALGB 100104 obsahovali udalosti hlásené po vysokej dávke melfalanu a ASCT (HDM/ASCT) a tiež udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Druhá analýza identifikovala udalosti, ktoré sa vyskytli po začatí udržiavacej liečby. V štúdiu IFM 2005-02 boli nežiaduce reakcie len z obdobia udržiavacej liečby.

Celkovo bola neutropénia 4. stupňa pozorovaná v ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu vo zvýšenej miere v porovnaní s ramenami s placebom v udržiavacej terapii v dvoch štúdiách hodnotiacich lenalidomid v udržiavacej dávke u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (32,1 % vs. 26,7% (16,1 % vs 1,8 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 16,4 % vs 0,7 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Neutropénia ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou, vedúca k prerušeniu liečby lenalidomidom, bola hlásená u 2,2 % pacientov v CALGB 100104 a 2,4 % pacientov v IFM 2005-02 v uvedenom poradí. Febrilná neutropénia 4. stupňa bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní s ramenami s placebom v udržiavacej terapii v oboch štúdiách (0,4 % vs 0,5 % (0,4 % vs 0,5 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 0,3 % vs 0 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy, môže byť potrebné prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).



Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná so zvýšenou frekvenciou v ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní s ramenami s placebom v udržiavacej terapii v štúdiách hodnotiacich lenalidomid v udržiavacej dávke u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (37,5 % vs 30,3 % (17,9 % vs 4,1 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a symptómy krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky náchylné na tvorbu krvácania (pozri časť 4.8, Hemoragické poruchy).

- Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu

Neutropénia 4. stupňa bola pozorovaná v menšej miere v ramenách s lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu ako v kontrolnom ramene (8,5 % pri Rd [kontinuálna liečba] a Rd18 [liečba počas 18 štvortýždňových cyklov] v porovnaní s 15 % v ramene melfalán/prednizón/talidomid, pozri časť 4.8). Epizódy febrilnej neutropénie 4. stupňa boli v súlade s kontrolným ramenom (0,6 % pri Rd a Rd18 u pacientov liečených lenalidomidom/ dexametazónom v porovnaní s 0,7 % v ramene melfalán/prednizón/talidomid, pozri časť 4.8).

Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná v menšej miere v ramenách Rd a Rd18 ako v kontrolnom ramene (8,1 % vs 11,1 %, v uvedenom poradí).

- Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom v klinických štúdiách u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 4. stupňa (34,1 % v ramene melfalán, prednizón a lenalidomid nasledované lenalidomidom [MPR + R] a u pacientov liečených melfalánom, prednizónom a lenalidomidom nasledované placebom [MPR + p], v porovnaní s 7,8 % u pacientov liečených MPp + p ; pozri časť 4.8). Febrilné epizódy neutropénie 4. stupňa boli pozorované zriedkavo (1,7 % u pacientov liečených MPR + R / MPR + p v porovnaní s 0,0 % u MPp + p liečených pacientov; pozri časť 4.8).

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou trombocytopenie 3. a 4. stupňa (40,4 % u pacientov liečených MPR+R/MPR+p v porovnaní s 13,7 % u pacientov liečených MPp+p; pozri časť 4.8).

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou sa spája s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (u 5,1 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8). Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli u pacientov pozorované zriedkavo (u 0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8).

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom sa spája s vyšším výskytom trombocytopenie 3. a 4. stupňa (u 9,9 % a 1,4 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8).

- Myelodysplastický syndróm

Liečba lenalidomidom u pacientov s myelodysplastickým syndrómom je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 3. a 4. stupňa a trombocytopénie v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pozri časť 4.8).

○ Lymfóm z plášťových buniek

Liečba lenalidomidom u pacientov s lymfómom z plášťových buniek je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 3. a 4. stupňa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (pozri časť 4.8).

Poruchy činnosti štítnej žľazy

Pozorovali sa prípady hypotyreózy a hypertyreózy. Pred začatím liečby sa odporúča optimalizovať kontrolu pridružených (komorbidných) ochorení, ktoré ovplyvňujú činnosť štítnej žľazy. Odporúča sa základné počiatočné a potom priebežné monitorovanie činnosti štítnej žľazy.

Periférna neuropatia

Lenalidomid je štruktúralne príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie. Nebol pozorovaný zvýšený výskyt periférnej neuropatie pri dlhodobom užívaní lenalidomidu pre liečbu mnohopočetného myelómu u novodiagnostikovaných pacientov.

Reakcia vzplanutia tumoru a syndróm z rozpadu nádoru

Keďže má lenalidomid antineoplastický účinok, môžu sa vyskytnúť komplikácie spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru (TLS, tumour lysis syndrome). TLS a reakcia vzplanutia tumoru (TFR, tumour flare reaction) boli často pozorované u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a menej často pozorované u pacientov s lymfómami, ktorí boli liečení lenalidomidom. V priebehu liečby lenalidomidom boli pozorované smrteľné prípady TLS. Pacienti s rizikom TLS a TFR sú tí, ktorí vykazovali pred liečbou vysokú nádorovú záťaž. U týchto pacientov je pri začatí liečby lenalidomidom potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať, špeciálne počas prvého cyklu alebo počas zvyšovania dávky a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia. Zriedkavé prípady TLS boli pozorované u pacientov s MM liečených lenalidomidom a žiadne u pacientov s MDS liečených lenalidomidom.

Nádorová záťaž

○ Lymfóm z plášťových buniek

Pokiaľ sú dostupné iné možnosti liečby, lenalidomid sa neodporúča na liečbu pacientov s vysokou nádorovou záťažou.

Skoré úmrtie

V štúdií MCL-002 bol celkovo zjavný nárast skorého úmrtia (do 20 týždňov). U pacientov s vysokou nádorovou záťažou pred liečbou existuje zvýšené riziko skorého úmrtia; v ramene s lenalidomidom bolo pozorovaných 16/81 (20 %) skorých úmrtí a v kontrolnom ramene 2/28 (7 %) skorých úmrtí. V 52. týždni boli zodpovedajúce údaje 32/81 (40 %) a 6/28 (21 %) (pozri časť 5.1).

Nežiaduce účinky

Počas 1. liečebného cyklu štúdie MCL-002 bola liečba ukončená u 11/81 (14 %) pacientov s vysokou nádorovou záťažou v ramene s lenalidomidom oproti 1/28 (4 %) v kontrolnej skupine. Hlavným dôvodom ukončenia liečby u pacientov s vysokou nádorovou záťažou počas 1. liečebného cyklu v ramene s lenalidomidom boli nežiaduce účinky, 7/11 (64 %).

Z toho dôvodu majú byť pacienti s vysokou nádorovou záťažou starostlivo sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) vrátane prejavov reakcie vzplanutia tumoru (TFR, tumour flare reaction). Ohľadne úpravy dávky pri TFR pozrite časť 4.2.

Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako najmenej jedna lézia s priemerom  $\geq 5$  cm alebo 3 lézie s priemerom  $\geq 3$  cm.

### Reakcia vzplanutia tumoru

#### ○ Lymfóm z plášťových buniek

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR (tumour flare reaction). U pacientov s lymfómom z plášťových buniek s vysokým medzinárodným prognostickým indexom (MIPI) v čase diagnózy alebo tzv. bulky disease (najmenej 1 lézia  $\geq 7$  cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby môže existovať riziko TFR. Reakcia vzplanutia tumoru môže napodobňovať progresiu ochorenia. Pacienti v štúdiách MCL-002 a MCL-001, ktorí mali 1. a 2. stupeň TFR, boli liečení kortikosteroidmi, nesteroidnými antiflogistikami (NSAIDs) a/alebo opioidnými analgetikami v rámci symptomatickej liečby TFR. Rozhodnutie použiť terapeutické opatrenia pri TFR má byť urobené po starostlivom klinickom vyhodnotení individuálneho pacienta (pozri časť 4.2).

### Alergické reakcie

Hlásili sa prípady alergických reakcií/reakcií precitlivenosti u pacientov liečených lenalidomidom (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa objavila v minulosti alergická reakcia pri liečbe talidomidom, sa majú starostlivo sledovať, pretože v literatúre bola popísaná možná skrížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom.

### Závažné kožné reakcie

Pri používaní lenalidomidu sa hlásili prípady závažných kožných reakcií vrátane SJS, TEN a DRESS. Predpisujúci lekári majú poučiť pacientov o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a povedať im, aby v prípade rozvoja týchto príznakov, ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Liečba lenalidomidom sa musí prerušiť, ak sa objaví exfoliatívny alebo bulózný kožný výsev, alebo pri podozrení na SJS, TEN alebo DRESS a pri týchto reakciách sa nemá znovu pokračovať v liečbe. Je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby lenalidomidom v prípade inej formy kožnej reakcie v závislosti od jej závažnosti. Pacienti s anamnézou závažného kožného výsevu v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom.

### Laktózová intolerancia

Kapsuly Revlimid obsahujú laktózu. Liek sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie galaktózy, laponského deficitu laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy.

### Druhé primárne malignity

V klinických štúdiách u pacientov s predchádzajúcou liečbou myelómu užívajúcich lenalidomid/dexametazón (3,98 na 100 osoborokov) bol pozorovaný nárast druhých primárnych malignít (SPM) v porovnaní s kontrolnou skupinou (1,38 na 100 osoborokov). Neinvazívne SPM predstavovali bazocelulárny alebo spinocelulárny karcinóm kože. Väčšinu invazívnych SPM tvorili solídne tumory.

V klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, bolo pozorované 4,9-násobné zvýšenie miery incidencie hematologických SPM (prípady AML, MDS) u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom do progresie (1,75 na 100 osoborokov) v porovnaní s melfalánom v kombinácii s prednizónom (0,36 na 100 osoborokov).

2,12-násobné zvýšenie miery incidencie solídnych tumorov SPM bolo pozorované u pacientov užívajúcich lenalidomid (9 cyklov) v kombinácii s melfalánom a prednizónom (1,57 na 100 osoborokov) v porovnaní s melfalánom v kombinácii s prednizónom (0,74 na 100 osoborokov).

U pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom do progresie alebo počas 18 mesiacov nebola miera incidencie hematologických SPM (0,16 na 100 osoborokov) zvýšená v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom (0,79 na 100 osoborokov).

1,3-násobné zvýšenie miery incidencie solídnych tumorov SPM bolo pozorované u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom do progresie alebo počas 18 mesiacov (1,58 na 100 osoborokov) v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom (1,19 na 100 osoborokov).

Zvýšené riziko sekundárnych primárnych malignít spojené s lenalidomidom je relevantné aj v rámci NDMM po transplantácii kmeňových buniek. Hoci toto riziko nie je ešte úplne charakterizované, musí sa vziať do úvahy pri zvažovaní a používaní Revlimidu v tomto nastavení.

Incidencia výskytu hematologických malignít, a to najmä AML, MDS a B-bunkových malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu), bola 1,31 na 100 osoborokov v ramenách s lenalinomidom a 0,58 na 100 osoborokov v ramenách s placebom (1,02 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT vystavených lenalinomidu a 0,60 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT nevystavených lenalidomidu). Incidencia výskytu solídnych tumorov SPM bola 1,36 na 100 osoborokov v ramenách s lenalinomidom a 1,05 na 100 osoborokov v ramenách s placebom (1,26 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT vystavených lenalidomidu a 0,60 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT nevystavených lenalidomidu).

Pred začiatkom liečby lenalidomidom, v kombinácii s melfalánom alebo ihneď po vysokých dávkach melfalánu a ASCT, sa musí zvážiť riziko výskytu hematologických SPM. Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred a počas liečby použitím štandardného skríningu pre výskyt SPM a začať liečbu podľa indikácie.

#### Progresia do akútnej myeloidnej leukémie u MDS s nízkym a intermediárnym-1 rizikom

##### ○ Karyotyp

Východiskový stav vrátane komplexnej cytogenetiky je spojený s progresiou do AML u jedincov, ktorí sú závislí od transfúzie a majú cytogenetickú abnormalitu – deléciu 5q. V kombinovanej analýze dvoch klinických štúdií s lenalidomidom pri myelodysplastickom syndróme s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom, pacienti s komplexnou cytogenetikou mali najvyššie odhadované 2-ročné kumulatívne riziko progresie do AML (38,6 %). Odhadovaná 2-ročná miera progresie do AML u pacientov s izolovanou deléciou 5q bola 13,8 %, v porovnaní so 17,3 % u pacientov s deléciou 5q a jednou ďalšou cytogenetickou abnormalitou.

V dôsledku toho, pomer prínosu a rizika lenalidomidu, keď je MDS spojený s deléciou 5q a komplexnou cytogenetikou, nie je známy.

##### ○ Stav TP53

Mutácia TP53 je prítomná u 20 až 25 % pacientov s nízkym rizikom MDS s deléciou 5q a súvisí s vyšším rizikom progresie do akútnej myeloidnej leukémie (AML). V post-hoc analýze údajov z klinickej štúdie s lenalidomidom pri myelodysplastickom syndróme s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom (MDS-004) bola odhadovaná 2-ročná miera progresie do AML 27,5 % u pacientov s IHC-p53 pozitivitou (1 % hraničná hodnota silného zafarbenia jadra s použitím imunohistochemického stanovenia proteínu p53 ako náhradného ukazovateľa pre určenie stavu mutácie TP53) a 3,6 % u pacientov s IHC-p53 negativitou ( $p=0,0038$ ); (pozri časť 4.8).

#### Progresia do iných malignít pri lymfóme z plášťových buniek

U lymfómu z plášťových buniek sú možné riziká AML, B- bunkových malignít a nemelanómového karcinómu kože (NMSC).

### Poruchy pečene

U pacientov liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe sa zaznamenalo zlyhanie pečene vrátane fatálnych prípadov: akútne zlyhanie pečene, toxická hepatitída, cytolytická hepatitída, cholestatická hepatitída a zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída. Mechanizmus závažnej liekom indukovanej hepatotoxicity zostáva neznámy, hoci v niektorých prípadoch môže byť rizikovým faktorom predošlé vírusové ochorenie pečene, zvýšené východiskové hodnoty pečeňových enzýmov a možno liečba antibiotikami.

Zvýšené hodnoty pečeňových testov boli hlásené často a boli zvyčajne asymptomatické a po prerušení dávkovania reverzibilné. Po úprave parametrov na východiskové hodnoty sa môže zväziť liečba nižšou dávkou.

Lenalidomid sa vylučuje obličkami. Je dôležité upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek, aby sa predišlo plazmatickým hladinám, ktoré môžu zvýšiť riziko hematologických nežiaducich účinkov alebo hepatotoxicity. Odporúča sa sledovanie funkcie pečene, predovšetkým v prípade prekonanej alebo súbežnej vírusovej infekcie pečene alebo keď sa lenalidomid kombinuje s liekmi, u ktorých je známa súvislosť s dysfunkciou pečene.

### Infekcie s neutropéniou alebo bez neutropénie

Pacienti s mnohopočetným myelómom sú náchylnejší k rozvoju infekcie, vrátane pneumónie. Vyšší výskyt infekcií bol pozorovaný pri lenalidomide v kombinácii s dexametazónom ako pri MPT u pacientov s NDMM, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, a s lenalidomidom v udržiavacej dávke v porovnaní s placebom u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT. Infekcie  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli v súvislosti s neutropéniou u menej ako jednej tretiny pacientov. Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre infekcie majú byť starostlivo sledovaní. Všetci pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc ihneď pri prvých príznakoch infekcie (napr. kašeľ, horúčka, atď.), čo umožňuje skoré zvládanie a zmiernenie závažnosti stavu.

U pacientov, ktorí dostávali lenalidomid, boli hlásené prípady reaktivácie vírusu vrátane závažných prípadov reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster alebo vírusu hepatitídy B (HBV).

Niektoré prípady reaktivácie vírusu mali fatálne následky.

Niektoré prípady reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster mali za následok diseminovaný herpes zoster, meningitídu spôsobenú herpes zoster alebo očný herpes zoster, ktoré vyžadovali dočasné pozastavenie alebo trvalé ukončenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protivírusovú liečbu.

Reaktivácia hepatitídy B bola hlásená zriedkavo u pacientov, ktorí dostávali lenalidomid a už v minulosti boli infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV). U niektorých z týchto prípadov došlo k progresii do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok prerušenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protivírusovú liečbu. Pred začiatkom liečby lenalidomidom sa má stanoviť stav vírusu hepatitídy B. U pacientov s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom so špecializáciou na liečbu hepatitídy B. Lenalidomid sa má používať s opatnosťou u pacientov s predchádzajúcou infekciou HBV, vrátane pacientov s pozitívnymi protilátkami anti-HBc, ale s negatívnym HBsAg. U týchto pacientov sa počas liečby majú pozorne sledovať prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie.

#### 1. Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom

Bola pozorovaná vyššia miera intolerancie (3. alebo 4. stupeň nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov, prerušenia liečby) u pacientov vo veku  $>75$  rokov, ISS stupňa III, ECOG PS $\leq 2$  alebo CLcr  $<60$  ml/min, keď sa lenalidomid podával v kombinácii. Starostlivo má byť posúdená

schopnosť pacientov tolerovať lenalidomid v kombinácii s prihliadnutím na vek, ISS stupeň III, ECOG PS≤2 alebo CLcr <60 ml/min (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### Sivý zákal

Sivý zákal bol hlásený s vyššou frekvenciou u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní. Odporúča sa pravidelné monitorovanie zrakovej schopnosti.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvýšiť riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, sa majú používať opatrne u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Perorálna antikoncepcia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou. Lenalidomid nie je induktor enzýmov. V *in vitro* štúdií s ľudskými hepatocytmi lenalidomid v rôznych skúmaných koncentráciách neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4/5. Preto sa neočakáva indukcia vedúca k zníženej účinnosti liekov vrátane hormonálnej antikoncepcie, ak sa lenalidomid podáva samostatne. Dexametazón je však látka známa ako slabý až stredne silný induktor enzýmu CYP3A4 a pravdepodobne pôsobí aj na ďalšie enzýmy aj transportné proteíny. Nemožno vylúčiť zníženie účinnosti perorálnej antikoncepcie počas liečby. Musia sa prijať účinné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

#### Warfarín

Súbežné podávanie viacerých 10 mg dávok lenalidomidu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku jednej dávky R- a S-warfarínu. Súbežné podanie jednej dávky 25 mg warfarínu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku lenalidomidu. Nie je však známe, či nedochádza k interakcii v klinickej praxi (kombinovaná liečba s dexametazónom). Dexametazón je slabý až stredne silný induktor enzýmov a jeho účinok na warfarín nie je známy. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie koncentrácie warfarínu.

#### Digoxín

Súbežné podávanie lenalidomidu v dávke 10 mg jedenkrát denne zvýšilo expozíciu digoxínu (0,5 mg, jedna dávka) v plazme o 14 % s 90 % intervalom spoľahlivosti (*confidence interval*, CI) [0,52 % – 28,2 %]. Nie je známe, či bude tento vplyv v klinickom použití (vyššie dávky lenalidomidu a súbežná liečba dexametazónom) odlišný. Preto sa počas liečby lenalidomidom odporúča sledovať koncentrácie digoxínu.

#### Statíny

Pri podávaní statínov s lenalidomidom bolo pozorované zvýšené riziko rabdomyolýzy, ktoré je pravdepodobne aditívne. Najmä počas prvých týždňov liečby je preto vhodné zvýšené klinické a laboratórne sledovanie.

#### Dexametazón

Súbežné podávanie jednotlivých dávok alebo viacnásobných dávok dexametazónu (40 mg jedenkrát denne) nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku viacnásobných dávok lenalidomidu (25 mg jedenkrát denne).

#### Interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

*In vitro* je lenalidomid substrátom P-gp, nie je však inhibítorom P-gp. Súbežné podávanie viacnásobných dávok silného inhibítora P-gp chinidínu (600 mg, dvakrát denne) alebo mierneho inhibítora/substrátu P-

gp temsirolimu (25 mg) nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku lenalidomidu (25 mg). Súbežné podávanie lenalidomidu nemení farmakokinetiku temsirolimu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

S ohľadom na teratogénny potenciál sa musí lenalidomid predpisovať v súlade s Programom prevencie gravidity (pozri časť 4.4), pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že žena nemôže otehotnieť.

##### Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak dôjde u ženy liečenej lenalidomidom ku gravidite, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo. Ak dôjde ku gravidite u partnerky pacienta liečeného lenalidomidom, jeho partnerka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo.

Počas liečby je lenalidomid prítomný v ľudskej sperme vo veľmi malom množstve a u zdravých jedincov je nedetekovateľný v ľudskej sperme 3 dni po ukončení jeho užívania (pozri časť 5.2). V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s predĺženou elimináciou, ako napr. pri poruche funkcie obličiek, majú všetci muži užívajúci lenalidomid používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a počas 1 týždňa po ukončení liečby, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu.

##### Gravidita

Lenalidomid je štruktúralne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby.

U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu a lenalidomid je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa lenalidomid vylučuje do ľudskeho materskeho mlieka. Dojčenie sa má preto počas liečby lenalidomidom prerušiť.

##### Fertilita

Štúdie fertility u potkanov s lenalidomidom v dávkach až 500 mg/kg (približne 200 až 500- násobok dávok pre človeka, 25 mg a 10 mg, v tomto poradí, podľa povrchu tela) nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani žiadnu rodičovskú toxicitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lenalidomid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní lenalidomidu sa pozorovali príznaky ako je únava, závrat, ospalosť, závrat (vertigo) a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, liečení lenalidomidom v udržiavacej dávke

Na stanovenie nežiaducich reakcií v štúdiu CALGB 100104 sa použil konzervatívny prístup. Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 obsahovali udalosti hlásené po vysokej dávke HDM/ASCT a tiež udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Z druhej analýzy, ktorá identifikovala reakcie, ktoré sa vyskytli po začiatku udržiavacej liečby vyplýva, že frekvencie uvedené v tabuľke 1 môžu byť vyššie ako skutočne pozorované počas obdobia udržiavacej liečby. V štúdiu IFM 2005-02 boli nežiaduce reakcie len z obdobia udržiavacej liečby.

Závažné vedľajšie účinky pozorované častejšie ( $\geq 5\%$ ) pri udržiavacej dávke lenalidomidu než pri placebe boli:

1. Pneumónie (10,6 %, kombinovaný termín) z IFM 2005-02,
2. pľúcne infekcie (9,4 % (9,4 % po začiatku udržiavacej liečby)) z CALGB 100104.

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiu IFM 2005-02 častejšie pri udržiavacej dávke lenalidomidu než pri placebe boli neutropénia (60,8 %), bronchitída (47,4 %), hnačka (38,9 %), nazopharyngitída (34,8 %), svalové kŕče (33,4 %), leukopénia (31,7 %), asténia (29,7 %), kašeľ (27,3 %), trombocytopenia (23,5 %), gastroenteritída (22,5 %) a horúčka (20,5 %).

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiu CALGB 100104 častejšie pri udržiavacej dávke lenalidomidu než pri placebe boli neutropénia (79,0 % (71,9 % po začiatku udržiavacej liečby)), trombocytopenia (72,3 % (61,6 %)), hnačka (54,5 % (46,4 %)), vyrážky (31,7 % (25,0 %)), infekcie horných dýchacích ciest (26,8 % (26,8 %)), únava (22,8 % (17,9 %)), leukopénia (22,8 % (18,8 %)) a anémia (21,0 % (13,8 %)).

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu

Závažné vedľajšie účinky pozorované častejšie ( $\geq 5\%$ ) s lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu (Rd a Rd18), než s melfalánom, prednizónom a talidomidom (MPT) boli:

2. pneumónia (9,8 %)
3. zlyhanie obličiek (vrátane akútneho) (6,3 %)

Nežiaduce účinky pozorované častejšie pri Rd alebo Rd18 než pri MPT boli: hnačka (45,5 %), únava (32,8 %), bolesť chrbta (32,0 %), asténia (28,2 %), nespavosť (27,6 %), výsev (24,3 %), zníženie chuti do jedla (23,1 %), kašeľ (22,7 %), horúčka (21,4 %), a svalové kŕče (20,5 %).

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Závažné vedľajšie účinky pozorované častejšie ( $\geq 5\%$ ) pri melfaláne, prednizóne a lenalidomide nasledované udržiavacou dávkou lenalidomidu (MPR + R), alebo pri melfaláne prednizóne a lenalidomide nasledované placebom (MPR + p) než pri melfaláne, prednizóne a placebe nasledované placebom (MPp + p) boli:

- febrilná neutropénia (6,0%)
- anémia (5,3%)

Nežiaduce účinky pozorované častejšie pri MPR + R alebo pri MPR + p než pri MPp + p boli: neutropénia (83,3 %), anémia (70,7 %), trombocytopenia (70,0 %), leukopénia (38,8 %), zápcha (34,0 %), hnačka (33,3 %), výsev (28,9 %), horúčka (27,0 %), periférny edém (25,0 %), kašeľ (24,0 %), zníženie chuti do jedla (23,7 %), a asténia (22,0 %).

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

V dvoch štúdiách fázy III kontrolovaných placebom, bolo 353 pacientov s mnohopočetným myelómom vystavených kombinácii lenalidomidu/dexametazónu a 351 kombinácii placebo/dexametazónu.



Najzávažnejšie nežiaduce účinky pozorované častejšie pri kombinácii lenalidomid/dexametazón ako pri kombinácii placebo/dexametazón boli:

- Venóznym tromboembolizmus (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia); (pozri časť 4.4)
- Neutropénia 4. stupňa (pozri časť 4.4)

Pozorované nežiaduce účinky, ktoré sa častejšie vyskytli v spojení s lenalidomidom a dexametazónom, než s placebom a dexametazónom v klinických štúdiách s mnohopočetným myelómom (MM-009 a MM-010), boli únava (43,9 %), neutropénia (42,2 %), zápcha (40,5 %), hnačka (38,5 %), svalové kŕče (33,4 %), anémia (31,4 %), trombocytopenia (21,5 %) a kožný výsev (21,2 %).

#### Myelodysplastický syndróm

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom je založený na údajoch od celkovo 286 pacientov z jednej štúdie fázy II a jednej štúdie fázy III (pozri časť 5.1). V štúdií fázy II všetci 148 pacienti dostávali liečbu lenalidomidom. V štúdií fázy III dostávalo 69 pacientov 5 mg lenalidomidu, 69 pacientov 10 mg lenalidomidu a 67 pacientov dostávalo placebo v priebehu dvojito zaslepenej fázy štúdie.

Väčšina nežiaducich účinkov sa zvyčajne vyskytovala v priebehu prvých 16 týždňov liečby lenalidomidom.

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú:

- Venóznym tromboembolizmus (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia); (pozri časť 4.4)
- Neutropéniu 3. alebo 4. stupňa, febrilnú neutropéniu a trombocytopeniu 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie v skupinách s lenalidomidom v porovnaní s kontrolnou skupinou v štúdií fázy III, boli neutropénia (76,8 %), trombocytopenia (46,4 %), hnačka (34,8 %), zápcha (19,6 %), nauzea (19,6 %), pruritus (25,4 %), kožný výsev (18,1 %), únava (18,1 %) a svalové spazmy (16,7 %).

#### Lymfóm z plášťových buniek

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu u pacientov s lymfómom z plášťových buniek je založený na údajoch od celkovo 254 pacientov z fázy II randomizovanej, kontrolovanej štúdie MCL-002 (pozri časť 5.1). Navyše sú v tabuľke 3 zahrnuté nežiaduce účinky z podpornej štúdie MCL-001.

Závažné nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdií MCL-002 (s rozdielom najmenej 2 percentových bodov) v skupine liečenej lenalidomidom v porovnaní s kontrolnou skupinou:

- Neutropénia (3,6 %)
- Pľúcna embólia (3,6 %)
- Hnačka (3,6 %)

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie v skupine s lenalidomidom v porovnaní s kontrolnou skupinou v štúdií MCL-002, boli neutropénia (50,9 %), anémia (28,7 %), hnačka (22,8 %), únava (21,0 %), zápcha (17,4 %), horúčka (16,8 %) a vyrážka (zahŕňa alergickú dermatitídu) (16,2 %)

V štúdií MCL-002 bol celkový zjavný nárast predčasného (do 20 týždňov) úmrtia. U pacientov s vysokou nádorovou záťažou pred liečbou existuje zvýšené riziko predčasného úmrtia; 16/81 (20 %) predčasných úmrtí v skupine s lenalidomidom a 2/28 (7 %) predčasných úmrtí v kontrolnej skupine. V 52. týždni boli zodpovedajúce údaje 32/81 (39,5 %) a 6/28 (21 %) (pozri časť 5.1).

Počas liečebného cyklu 1 bola u 11/81 (14 %) pacientov v skupine s lenalidomidom liečba prerušená oproti 1/28 (4 %) v kontrolnej skupine. Hlavným dôvodom prerušenia liečby u pacientov s vysokou nádorovou záťažou počas liečebného cyklu 1 v skupine s lenalidomidom boli nežiaduce účinky, 7/11 (64 %).

Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako najmenej jedna lézia s priemerom  $\geq 5$  cm alebo 3 lézie s priemerom  $\geq 3$  cm.

#### Prehľad nežiaducich účinkov v tabuľke

Nežiaduce účinky pozorované u pacientov liečených lenalidomidom sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú zhrnuté do príslušnej kategórie v tabuľke nižšie v závislosti na najvyššej frekvencii pozorovanej v niektorej z hlavných klinických štúdií.

#### *Tabuľkový prehľad pre monoterapiu mnohopočetného myelómu*

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných počas štúdií s NDMM u pacientov, ktorí podstúpili ASCT, liečených udržiavacou dávkou lenalidomidu. Údaje neboli upravené pre dlhšie trvanie liečby v ramenách s lenalidomidom, pokračujúcich až do progresie ochorenia, v porovnaní s ramenami s placebom v kľúčových štúdiách s mnohopočetným myelómom (pozri časť 5.1).

**Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených udržiavacou dávkou lenalidomidu**

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<p><u>Veľmi časté</u></p> <p>Pneumónie<sup>◊,a</sup>, infekcia horných dýchacích ciest, neutropenická infekcia, bronchitída<sup>◊</sup>, chrípka<sup>◊</sup>, gastroenteritída<sup>◊</sup>, sínusitída, nazofaryngitída, nádcha</p> <p><u>Časté</u></p> <p>Infekcia<sup>◊</sup>, infekcia močových ciest<sup>◊,*</sup>, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia<sup>◊</sup></p>	<p><u>Veľmi časté</u></p> <p>Pneumónie<sup>◊,a</sup>, a, neutropenická infekcia</p> <p><u>Časté</u></p> <p>Sepsa<sup>◊,b</sup>, bakterémia, pľúcna infekcia<sup>◊</sup>, bakteriálne infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída<sup>◊</sup>, chrípka<sup>◊</sup>, gastroenteritída<sup>◊</sup>, herpes zoster<sup>◊</sup>, infekcia<sup>◊</sup></p>
<b>Nádory nezhubné, zhubné a nešpecifikované (vrátane cýst a polypov)</b>	<p><u>Časté</u></p> <p>Myelodysplastický syndróm<sup>◊,*</sup></p>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<p><u>Veľmi časté</u></p> <p>Neutropénia<sup>^,◊</sup>, febrilná neutropénia<sup>^,◊</sup>, trombocytopenia<sup>^,◊</sup>, anémia, leukopénia<sup>◊</sup>, lymfopénia</p>	<p><u>Veľmi časté</u></p> <p>Neutropénia<sup>^,◊</sup>, febrilná neutropénia<sup>^,◊</sup>, trombocytopenia<sup>^,◊</sup>, anémia, leukopénia<sup>◊</sup>, lymfopénia</p>

		Časté Pancytopénia <sup>◊</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Hypokalémia	Časté Hypokalémia, dehydratácia
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Parestézia  <u>Časté</u> Periférna neuropatia <sup>c</sup>	Časté Bolesť hlavy
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Plúcna embólia <sup>◊,*</sup>	Časté Hlboká žilná trombóza <sup>^,◊,d</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Kašeľ  <u>Časté</u> Dyspnoe <sup>◊</sup> , rinorea	Časté Dyspnoe <sup>◊</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Veľmi časté</u> Hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea  <u>Časté</u> Vracanie, bolesť hornej časti brucha	Časté Hnačka, vracanie, nauzea
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Veľmi časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov	Časté Zvýšené hodnoty pečeňových testov
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyrážky, suchá koža	Časté Vyrážky, pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče  <u>Časté</u> Myalgia, muskuloskeletálna bolesť	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Únava, asténia, pyrexia	Časté Únava, asténia

<sup>◊</sup> Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických štúdiách u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT

\* Týka sa len vážnych nežiaducich účinkov lieku

<sup>^</sup> Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

<sup>a</sup> „Pneumónie“ kombinovaný termín pre skupinu vedľajších účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bronchopneumónia, lobálna pneumónia, pneumónia spôsobená Pneumocystis jiroveci, pneumónia, pneumónia spôsobená klebsiellou, pneumónia spôsobená legionelou,

pneumónia spôsobená mycoplasomou, pneumónia spôsobená pneumokokom, pneumónia spôsobená streptokokom, vírusová pneumónia, pľúčne poruchy, pneumonitída

<sup>b</sup> „Sepsa“ kombinovaný termín pre skupinu vedľajších účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bakteriálna sepsa, pneumokoková sepsa, septický šok, stafylokoková sepsa

<sup>c</sup> „Periférna neuropatia“ kombinovaný termín pre skupinu vedľajších účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, polyneuropatia

<sup>d</sup> „Hlboká žilná trombóza“ kombinovaný termín pre skupinu vedľajších účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: hlboká venózna trombóza, trombóza, venózna trombóza

### Tabuľkový prehľad pre kombinovanú liečbu v MM

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných počas štúdií s mnohopočetným myelómom v kombinovanej liečbe. Údaje neboli upravené pre dlhšie trvanie liečby v ramenách s lenalidomidom, pokračujúcich až do progresie ochorenia v porovnaní s kontrolnými ramenami v kľúčových štúdiách s mnohopočetným myelómom (pozri časť 5.1).

**Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom, alebo s melfalánom a prednizónom**

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Pneumónia<sup>◇</sup>, infekcie horných dýchacích ciest, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>◇</sup>, nazofaryngitída, faryngitída, bronchitída<sup>◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Sepsa<sup>◇</sup>, sinusitída<sup>◇</sup></p>	<p><u>Časté</u> Pneumónia<sup>◇</sup>, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>◇</sup>, celulitída<sup>◇</sup>, sepsa<sup>◇</sup>, bronchitída<sup>◇</sup></p>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	<p><u>Menej časté</u> Bazocelulárny karcinóm<sup>^,◇</sup>, spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,◇,*</sup></p>	<p><u>Časté</u> Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, Spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,◇,**</sup></p> <p><u>Menej časté</u> T-bunková akútna leukémia, bazocelulárny karcinóm<sup>^,◇</sup>, syndróm z rozpadu nádoru</p>

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia<sup>^,◇</sup>, trombocytopénia<sup>^,◇</sup>, anémia<sup>◇</sup>, hemoragická porucha<sup>^</sup>, leukopénie</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia<sup>^,◇</sup>, pancytopénia<sup>◇</sup></p> <p><u>Menej časté</u> Hemolýza, autoimunitná hemolytická anémia, hemolytická anémia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia<sup>^,◇</sup>, trombocytopénia<sup>^,◇</sup>, anémia<sup>◇</sup>, leukopénie</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia<sup>^,◇</sup>, pancytopénia<sup>◇</sup>, hemolytická anémia</p> <p><u>Menej časté</u> Hyperkoagulácia, koagulopatia</p>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	<p><u>Menej časté</u> Hypersenzitivita<sup>^</sup></p>	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<p><u>Časté</u> Hypotyreóza</p>	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Hypokaliémia<sup>◇</sup>, hyperglykémia, hypokalciémia<sup>◇</sup>, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti</p> <p><u>Časté</u> Hypomagneziémia, hyperurikémia, dehydratácia<sup>◇</sup>, hyperkalciémia<sup>+</sup></p>	<p><u>Časté</u> Hypokaliémia<sup>◇</sup>, hyperglykémia, hypokalciémia<sup>◇</sup>, diabetes melitus<sup>◇</sup>, hypofosfatémia, hyponatriémia<sup>◇</sup>, hyperurikémia, dna, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti</p>
<b>Psychické poruchy</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Depresia, nespavosť</p> <p><u>Menej časté</u> Strata libida</p>	<p><u>Časté</u> Depresia, nespavosť</p>
<b>Poruchy nervového systému</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia (okrem motorickej neuropatie), závrat, tremor, dysgeúzia, bolesť hlavy</p> <p><u>Časté</u> Ataxia, porucha rovnováhy</p>	<p><u>Časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda<sup>◇</sup>, závrat, synkopa</p> <p><u>Menej časté</u> Intrakraniálne krvácanie, tranzientná ischemická porucha, cerebrálna ischemia</p>
<b>Poruchy oka</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Katarakta, rozmazané videnie</p> <p><u>Časté</u> Znížená ostrosť videnia</p>	<p><u>Časté</u> Katarakta</p> <p><u>Menej časté</u> Slepota</p>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<p><u>Časté</u> Hluchota (vrátane hypoakúzie), tinnitus</p>	

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<p><u>Časté</u> Atriálna fibrilácia<sup>◇</sup>, bradykardia</p> <p><u>Menej časté</u> Arytmia, predĺženie QT intervalu, atriálny flutter, ventrikulárne extrasystoly</p>	<p><u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho)<sup>^,◇</sup>, atriálna fibrilácia<sup>◇</sup>, kongestívne zlyhanie srdca<sup>◇</sup>, tachykardia, zlyhanie srdca<sup>◇</sup>, ischemia myokardu<sup>◇</sup></p>
<b>Poruchy ciev</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia<sup>^,◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Hypotenzia<sup>◇</sup>, hypertenzia, ekchymóza<sup>^</sup></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia<sup>^,◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Vaskulitída</p> <p><u>Menej časté</u> Ischémia, periférna ischémia, trombóza intrakraniálneho venózneho sínusu</p>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Dyspnoe<sup>◇</sup>, epistaxa<sup>^</sup></p>	<p><u>Časté</u> Respiračná tieseň<sup>◇</sup>, dyspnoe<sup>◇</sup></p>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Hnačka<sup>◇</sup>, zápcha<sup>◇</sup>, bolesť brucha<sup>◇</sup>, nauzea, vracanie, dyspepsia</p> <p><u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania, hemoroidálneho krvácania, krvácania z peptického vredu a gingiválneho krvácania)<sup>^</sup>, sucho v ústach, stomatitída, dysfágia</p> <p><u>Menej časté</u> Kolitída, zápal céka</p>	<p><u>Časté</u> Hnačka<sup>◇</sup>, zápcha<sup>◇</sup>, bolesť brucha<sup>◇</sup>, nauzea, vracanie</p>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<p><u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov<sup>◇</sup></p> <p><u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene<sup>^</sup></p>	<p><u>Časté</u> Cholestáza<sup>◇</sup>, zvýšené hodnoty pečeňových testov<sup>◇</sup></p> <p><u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene<sup>^</sup></p>

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Výsev, pruritus</p> <p><u>Časté</u> Urtikária, hyperhidróza, suchá koža, hyperpigmentácia kože, ekzém, erytém</p> <p><u>Menej časté</u> Zmena sfarbenia kože, fotosenzitívna reakcia</p>	<p><u>Časté</u> Výsev</p>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesť v kostiach<sup>◇</sup>, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta<sup>◇</sup>), artralgia<sup>◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Svalová slabosť, edém kĺbov, myalgia</p>	<p><u>Časté</u> Svalová slabosť, bolesť v kostiach<sup>◇</sup>, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta<sup>◇</sup>)</p> <p><u>Menej časté</u> Edém kĺbov</p>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Renálne zlyhanie (vrátane akútneho)<sup>◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Hematúria<sup>^</sup>, retencia moču, inkontinencia moču</p> <p><u>Menej časté</u> Získaný Fanconiho syndróm</p>	<p><u>Menej časté</u> Renálna tubulárna nekróza</p>
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	<p><u>Časté</u> Erektálna dysfunkcia</p>	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť<sup>◇</sup>, edém (vrátane periférneho edému), pyrexia<sup>◇</sup>, asténia, syndróm podobný chrípke (vrátane pyrexie, kašľa, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy a zimnice)</p> <p><u>Časté</u> Bolesť na hrudi, letargia</p>	<p><u>Časté</u> Vyčerpanosť<sup>◇</sup>, pyrexia<sup>◇</sup>, asténia</p>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<p><u>Časté</u> Zvýšený C-reaktívny proteín</p>	

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	<u>Časté</u> Pády, kontúzia <sup>^</sup>	

<sup>^</sup>Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

<sup>◇</sup> Nežiaduce reakcie označené ako závažné v klinických skúšaníach u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom

+ Platí len pre závažné nežiaduce reakcie

\*Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený v klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom predtým liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolami

\*\* Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený v klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolami

### Tabuľkový prehľad pre monoterapiu

Nasledujúce tabuľky vychádzajú z údajov získaných počas hlavných štúdií v monoterapii myelodysplastického syndrómu a lymfómu z plášťových buniek.

### **Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s myelodysplastickým syndrómom liečených lenalidomidom#**

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) <sup>◇</sup>	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia <sup>◇</sup>  <u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) <sup>◇</sup> , bronchitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia <sup>^,◇</sup> , neutropénia <sup>^,◇</sup> , leukopénie	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia <sup>^,◇</sup> , neutropénia <sup>^,◇</sup> , leukopénie  <u>Časté</u> Febrilná neutropénia <sup>^,◇</sup>
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla  <u>Časté</u> Preťaženie organizmu železom, zníženie telesnej hmotnosti	<u>Časté</u> Hyperglykémia <sup>◇</sup> , znížená chuť do jedla
<b>Psychické poruchy</b>		<u>Časté</u> Zmeny nálad <sup>◇,~</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Závrat, bolesť hlavy  <u>Časté</u> Parestézie	



<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		<u>Časté</u> Akútny infarkt myokardu <sup>^,◊</sup> , atriálna fibrilácia <sup>◊</sup> , zlyhanie srdca <sup>◊</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Hypertenzia, hematóm	<u>Časté</u> Venózne tromboembolické príhody, predovšetkým trombóza hlbokých žil a pľúcna embólia <sup>^,◊</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Epistaxa <sup>^</sup>	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Veľmi časté</u> Hnačka <sup>◊</sup> , bolesť brucha (vrátane hornej časti), nauzea, vracanie, zápcha  <u>Časté</u> Sucho v ústach, dyspepsia	<u>Časté</u> Hnačka <sup>◊</sup> , nauzea, bolesť zubov
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Výsev, suchá koža, pruritus	<u>Časté</u> Výsev, pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť (vrátane bolesti chrbta <sup>◊</sup> a končatín), artralgia, myalgia	<u>Časté</u> Bolesť chrbta <sup>◊</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie <sup>◊</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, periférny edém, syndróm podobný chrípke (vrátane horúčky, kašľa, faryngitídy, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Horúčka
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>		<u>Časté</u> Pády

<sup>^</sup>Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

<sup>◊</sup>Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických štúdiách s myelodysplastickým syndrómom.

<sup>~</sup>Zmenená nálada bola hlásená ako častá závažná nežiaduca príhoda v štúdiu fázy III s myelodysplastickým syndrómom; nezaznamenala sa ako nežiaduca príhoda 3. ani 4. stupňa.

Algoritmus použitý pre zaradenie do súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC): Všetky nežiaduce reakcie pozorované v štúdiu fázy III sú zahrnuté do SPC pre EU. Pre tieto nežiaduce reakcie bola urobená dodatočná kontrola frekvencie nežiaducich reakcií pozorovaných v štúdiu fázy II a ak frekvencia nežiaducich reakcií v štúdiu fázy II bola vyššia ako v štúdiu fázy III, reakcia bola zahrnutá do SPC s frekvenciou, s akou sa vyskytovala v štúdiu fázy II.

# Algoritmus aplikovaný pre myelodysplastický syndróm:

- Štúdia fázy III s myelodysplastickým syndrómom (dvojito zaslepená populácia pre hodnotenie bezpečnosti, rozdiel medzi 5/10 mg lenalidomidu a placebom pri začiatkovej schéme dávkovania vyskytujúci sa minimálne u 2 osôb)

- Všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 5\%$  osôb s lenalidomidom a s minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
- Všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1% rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
- Všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1% rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
- Štúdia fázy II s myelodysplastickým syndrómom
  - všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 5\%$  osôb liečených lenalidomidom,
  - všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u 1 % osôb liečených lenalidomidom,
  - všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u 1 % osôb liečených lenalidomidom.

**Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s lymfómom z plášťových buniek liečených lenalidomidom**

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>◇</sup>, nazofaryngitída, pneumónia<sup>◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Sinusitída</p>	<p><u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>◇</sup>, pneumónia<sup>◇</sup></p>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	<p><u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru (tumour flare reaction)</p>	<p><u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru, spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,◇</sup>, bazocelulárny karcinóm<sup>^,◇</sup></p>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia<sup>^</sup>, neutropénia<sup>^,◇</sup>, leukopénia<sup>◇</sup>, anémia<sup>◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia<sup>^,◇</sup></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia<sup>^,◇</sup>, neutropénia<sup>^,◇</sup>, anémia<sup>◇</sup></p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia<sup>^,◇</sup>, leukopénia<sup>◇</sup></p>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, hypokaliémia</p> <p><u>Časté</u> Dehydratácia<sup>◇</sup></p>	<p><u>Časté</u> Dehydratácia<sup>◇</sup>, hyponatriémia, hypokalcémia</p>
<b>Psychické poruchy</b>	<p><u>Časté</u> Nespavosť</p>	
<b>Poruchy nervového systému</b>	<p><u>Časté</u> Dysgeúzia, bolesť hlavy, periférna neuropatia</p>	<p><u>Časté</u> Periférna sensorická neuropatia, letargia</p>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<p><u>Časté</u> Vertigo</p>	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		<p><u>Časté</u> Infarkt myokardu<sup>^,◇</sup>, zlyhanie srdca<sup>◇</sup></p>

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Hypotenzia <sup>◊</sup>	<u>Časté</u> Trombóza hlbokých žíl <sup>◊</sup> , pľúcna embólia <sup>^,◊</sup> , hypotenzia <sup>◊</sup> ,
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe <sup>◊</sup>	<u>Časté</u> Dyspnoe <sup>◊</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Veľmi časté</u> Hnačka <sup>◊</sup> , nauzea <sup>◊</sup> , vracanie <sup>◊</sup> , zápcha  <u>Časté</u> Bolesť brucha <sup>◊</sup>	<u>Časté</u> Hnačka <sup>◊</sup> , bolesť brucha <sup>◊</sup> , zápcha
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Výsev (vrátane alergickej dermatitídy), pruritus  <u>Časté</u> Nočné potenie, suchá koža	<u>Časté</u> Výsev
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesti chrbta  <u>Časté</u> artralgia, bolesti končatín, svalová slabosť <sup>◊</sup>	<u>Časté</u> Bolesť chrbta, svalová slabosť <sup>◊</sup> , artralgia, bolesť končatín
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie <sup>◊</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, asténia <sup>◊</sup> , periférny edém, syndróm podobný chrípke (vrátane horúčky <sup>◊</sup> , kašľa)  <u>Časté</u> Zimnica	<u>Časté</u> Horúčka <sup>◊</sup> , asténia <sup>◊</sup> , vyčerpanosť

<sup>^</sup>Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

<sup>◊</sup>Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických štúdiách s lymfómom z plášťových buniek.

Algoritmus aplikovaný pre lymfóm z plášťových buniek:

- Kontrolovaná štúdia fázy II s lymfómom z plášťových buniek
  - Všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 5$  % osôb v ramene s lenalidomidom a minimálne 2% rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
  - Všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u  $\geq 1$  % osôb v ramene s lenalidomidom a s minimálne 1,0% rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
  - Všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 1$  % osôb v ramene s lenalidomidom a s minimálne 1% rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
- Štúdia fázy II s lymfómom z plášťových buniek s jedným ramenom
  - všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 5$  % osôb,
  - všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu hlásené u 2 alebo viacerých osôb
  - všetky závažné nežiaduce účinky hlásené u 2 alebo viacerých osôb

*Tabuľkový prehľad z post-marketingových hlásení nežiaducich reakcií*

Okrem vyššie uvedených nežiaducich účinkov zaznamenaných z kľúčových klinických štúdií, nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných z post-marketingových údajov.

**Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trhu pacientov liečených lenalidomidom**

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		<u>Zriedkavé</u> Syndróm z rozpadu nádoru
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Neznáme</u> Získaná hemofília	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	<u>Neznáme</u> <u>Odmietnutie transplantovaných pevných orgánov</u>	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<u>Časté</u> Hypertyreóza	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		<u>Neznáme</u> Intersticiálna pneumónia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		<u>Neznáme</u> Pankreatitída, gastrointestinálne perforácie (vrátane perforácií divertikula, tenkého a hrubého čreva)^
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Neznáme</u> Akútne zlyhanie pečene^, toxická hepatitída^, cytolytická hepatitída^, cholestatická hepatitída^, zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída^	<u>Neznáme</u> Akútne zlyhanie pečene^, toxická hepatitída^

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		<u>Menej časté</u> Angioedém  <u>Zriedkavé</u> Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>^</sup> , toxická epidermálna nekrolýza <sup>^</sup>  <u>Neznáme</u> Leukocytoklastická vaskulitída, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami <sup>^</sup>

<sup>^</sup>Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

#### Teratogenicita

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu.

#### Neutropénia a trombocytopénia

- Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, liečení lenalidomidom v udržiavacej dávke

Udržiavacia dávka lenalidomidu po ASCT je spájaná so zvýšeným výskytom neutropénie 4. stupňa v porovnaní s udržiavacou dávkou placeba (32,1 % vs 26,7 % (16,1 % vs 1,8 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 16,4 % vs 0,7 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Neutropénia ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou, vedúca k prerušeniu liečby lenalidomidom, bola hlásená u 2,2 % pacientov v CALGB 100104 a 2,4 % pacientov v IFM 2005-02 v uvedenom poradí. Febrilná neutropénia 4. stupňa bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní s ramenami s placebom v udržiavacej terapii v oboch štúdiách (0,4 % vs 0,5 % (0,4 % vs 0,5 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 0,3 % vs 0 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí).

Udržiavacia dávka lenalidomidu po ASCT je spájaná so zvýšeným výskytom trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa v porovnaní s udržiavacou dávkou placeba v (37,5 % vs 30,3 % (17,9 % vs 4,1 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí).

- Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu

Kombinácia lenalidomidu s nízkou dávkou dexametazónu u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená so zníženým výskytom neutropénie 4. stupňa (8,5 % pri Rd a

Rd18), v porovnaní s MPT (15%). Febrilná neutropénia 4. stupňa bola pozorovaná zriedkavo (0,6 % pri Rd a Rd18 v porovnaní s 0,7 % pri MPT).

Kombinácia lenalidomidu s nízkou dávkou dexametazónu u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená so zníženým výskytom trombocytopenie 3. a 4. stupňa (8,1 % pri Rd a Rd18) v porovnaní s MPT (11 %).

- Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (34,1 % pri MPR + R / MPR + p) v porovnaní s MPp + p (7,8 %). Bol pozorovaný vyšší výskyt febrilnej neutropénie 4. stupňa (1,7 % pri MPR + R / MPR + p v porovnaní s 0,0 % pri MPp + p).

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom trombocytopenie 3. a 4. stupňa (40,4 % pri MPR + R / MPR + p) v porovnaní s MPp + p (13,7 %).

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom sa u pacientov s mnohopočetným myelómom spája s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (5,1 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,6 % u pacientov liečených placebo/dexametazónom). Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli u pacientov pozorované zriedkavo (0,6 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % u pacientov liečených placebo/dexametazónom).

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom sa u pacientov s mnohopočetným myelómom spája s vyšším výskytom trombocytopenie 3. a 4. stupňa (9,9 % a 1,4 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % u pacientov liečených placebo/dexametazónom).

- Pacienti s myelodysplastickým syndrómom

U pacientov s myelodysplastickým syndrómom je lenalidomid spojený s vyšším výskytom neutropénie 3. alebo 4. stupňa (74,6 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 14,9 % u pacientov užívajúcich placebo v štúdií fázy III). Epizódy febrilnej neutropénie 3. alebo 4. stupňa sa pozorovali u 2,2 % pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 0,0 % u pacientov užívajúcich placebo. Lenalidomid je spojený s vyšším výskytom trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa (37 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 1,5 % u pacientov užívajúcich placebo v štúdií fázy III).

- Pacienti s lymfómom z plášťových buniek

U pacientov s lymfómom z plášťových buniek je lenalidomid spojený s vyšším výskytom neutropénie 3. a 4. stupňa (43,7 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 33,7 % u pacientov v kontrolnej skupine štúdie fázy II). 3. alebo 4. stupeň febrilnej neutropénie bol pozorovaný u 6,0 % pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 2,4 % pacientov v kontrolnej skupine.

#### Venóznym tromboembolizmus

Zvýšené riziko trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie je spojené s užívaním kombinácie lenalidomidu s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom a v menšom rozsahu u pacientov liečených lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom alebo u pacientov s mnohopočetným

myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek liečených lenalidomidom v monoterapii (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo predchádzajúca anamnéza trombózy hlbokých žíl môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombózy.

#### Infarkt myokardu

U pacientov užívajúcich lenalidomid, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi, bol zaznamenaný infarkt myokardu.

#### Hemoragické poruchy

Hemoragické poruchy sú vymenované v niektorých triedach orgánových systémov: Poruchy krvi a lymfatického systému; poruchy nervového systému (intrakraniálne krvácanie); poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína (epistaxa); poruchy gastrointestinálneho traktu (gingiválne krvácanie, hemoroidálna hemorágia, rektálna hemorágia); poruchy obličiek a močových ciest (hematúria); úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu (kontúzia) a poruchy ciev (ekchymóza).

#### Alergické reakcie

Hlásili sa prípady alergických reakcií/reakcií precitlivenosti. V literatúre bola popísaná možná skrížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom.

#### Závažné kožné reakcie

Pri používaní lenalidomidu sa hlásili prípady závažných kožných reakcií vrátane SJS, TEN a DRESS. Pacienti so závažným kožným výsevom v anamnéze v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom (pozri časť 4.4).

#### Druhé primárne malignity

\*V klinických štúdiách u pacientov s predchádzajúcou liečbou myelómu užívajúcich lenalidomid/dexametazón v porovnaní s kontrolnou skupinou, sa vyskytuje hlavne bazocelulárny a spinocelulárny karcinóm kože.

#### Akútna myeloidná leukémia

- Mnohopočetný myelóm

V klinických štúdiách s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s melfalánom alebo bezprostredne po HDM/ASCT sa pozorovali prípady AML (pozri časť 4.4). Tento nárast nebol pozorovaný v klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

- Myelodysplastický syndróm

Východiskový stav, vrátane komplexnej cytogenetiky a mutácie TP53, je spojený s progresiou do AML u jedincov, ktorí sú závislí od transfúzie a majú cytogenetickú abnormalitu – deléciu 5q (pozri časť 4.4). Odhadované 2-ročné kumulatívne riziko progresie do AML u pacientov s izolovanou deléciou 5q bolo 13,8 % v porovnaní so 17,3 % u pacientov s deléciou 5q a jednou ďalšou cytogenetickou abnormalitou a 38,6 % u pacientov s komplexným karyotypom.

V post-hoc analýze klinickej štúdie s lenalidomidom pri myelodysplastickom syndróme bola odhadovaná 2-ročná miera progresie do AML 27,5 % u pacientov s IHC-p53 pozitivitou a 3,6 % u pacientov s IHC-p53 negativitou ( $p=0,0038$ ). U pacientov s IHC-p53 pozitivitou bola pozorovaná nižšia miera progresie do AML u pacientov, ktorí dosiahli nezávislosť od transfúzie (11,1 %) v porovnaní s tými, ktorí ju nedosiahli (34,8 %).

#### Poruchy pečene

Zaznamenali sa nasledovné post-marketingové hlásenia nežiaducech účinkov (frekvencia neznáma): akútne zlyhanie pečene a cholestáza (obe potenciálne fatálne), toxická hepatitída, cytolytická hepatitída a zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída.

#### Rabdomyolýza

Pozorovali sa zriedkavé prípady rabdomyolýzy, niektoré z nich súviseli so súbežným podávaním lenalidomidu so statínom.

#### Poruchy činnosti štítnej žľazy

Boli hlásené prípady hypotyreózy a hypertyreózy (pozri časť 4.4, Poruchy činnosti štítnej žľazy).

#### Reakcia vzplanutia tumoru a syndróm z rozpadu nádoru

V štúdií MCL-002 malo približne 10 % pacientov liečených lenalidomidom TFR (tumour flare reaction) v porovnaní s 0 % v kontrolnej skupine. Väčšina prípadov sa vyskytla v 1. cykle, všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou a väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa. U pacientov s vysokým MIPI skóre v čase diagnózy alebo tzv. bulky disease ( najmenej 1 lézia  $\geq 7$  cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby môže existovať riziko TFR. V štúdií MCL-002 bol hlásený jeden pacient s TLS (tumour lysis syndrome) v každej z dvoch liečených skupín. V podpornej štúdií MCL-001 malo približne 10 % osôb TFR, všetky prípady boli 1. alebo 2. stupňa závažnosti a všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou. Väčšina prípadov sa vyskytla v 1. cykle. Neboli hlásené žiadne prípady TLS v štúdií MCL-001 (pozri časť 4.4).

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Počas liečby lenalidomidom boli hlásené gastrointestinálne perforácie. Gastrointestinálne perforácie môžu viesť k septickým komplikáciám a môžu byť spojené s fatálnym výsledkom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne špecifické skúsenosti s liečbou predávkovania lenalidomidom u pacientov, aj keď v štúdiách na určenie dávky boli niektorí pacienti vystavení až 150 mg lenalidomidu a v štúdiách s jednorazovou dávkou boli niektorí pacienti vystavení až 400 mg. Toxicita obmedzujúca dávku v týchto štúdiách bola zásadne hematologická. V prípade predávkovania sa odporúča podporná starostlivosť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Ostatné imunosupresíva. ATC kód: L04 AX04.

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku lenalidomidu zahŕňa antineoplastické, antiangiogenetické, erytropoetické a imunomodulačné vlastnosti. Lenalidomid inhibuje proliferáciu určitých hematopoetických nádorových buniek (vrátane plazmatických nádorových buniek mnohopočetného myelómu (MM) a nádorových buniek s deléciami na chromozóme 5), zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer Cells*, NK) a zvyšuje počet NK T-buniek, inhibuje angiogénu blokovaním



migrácie a adhézie endotelových buniek a tvorbu mikrociev, zvyšuje produkciu fetálneho hemoglobínu v CD34+ hematopoetických kmeňových bunkách a inhibuje produkciu prozápalových cytokínov v monocytoch (napríklad TNF- $\alpha$  a IL-6).

V prípade MDS s deléciou 5q sa preukázalo, že lenalidomid selektívne inhibuje abnormálny klon zvýšením apoptózy buniek s deléciou 5q.

Lenalidomid sa viaže priamo na cereblon, zložku cullínového kruhu, ktorý je súčasťou E3 ubikvitín kinázového komplexu. E3 ubiquitín kinázový komplex ďalej zahŕňa DNA damage-binding protein 1 (DDB1), cullín 4 (CUL4), a regulátor cullínov 1 (Roc1). V prítomnosti lenalidomidu cereblon viaže substrát proteínov Aiolos a Ikaros, ktoré sú lymfoidné transkripčné faktory, a to vedie k ich ubikvitinácii a následnej degradácii, dôsledkom čoho sú cytotoxické a imunomodulačné účinky.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu boli hodnotené v piatich štúdiách fázy III pre novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm, v dvoch štúdiách fázy III relabovaného refraktérneho mnohopočetného myelómu, v jednej štúdii fázy III a v jednej štúdii fázy II myelodysplastického syndrómu a v jednej štúdii fázy II lymfómu z plášťových buniek, ako je popísané nižšie.

#### Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm

- Udržiavacia dávka lenalidomidu u pacientov, ktorí podstúpili ASCT

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v udržiavacej dávke bola hodnotená v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojramenných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III s paralelnými skupinami: CALGB 100104 a IFM 2005-02.

#### *CALGB 100104*

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 18 až 70 rokov s aktívnym MM vyžadujúcim liečbu a bez predchádzajúcej progresie po začiatkovej liečbe.

V priebehu 90 – 100 dní po ASCT boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupín, ktorým boli podávané lenalidomid alebo placebo v udržiavacej terapii. Udržiavacia dávka bola 10 mg jedenkrát denne v 1. – 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov (zvýšená na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch bez výskytu toxicity limitujúcej dávku), a v liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdii bolo prežítie bez progresie (PFS) od randomizácie do dátumu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr; v štúdii nebol stanovený ukazovateľ celkového prežitia. Celkovo bolo randomizovaných 460 pacientov: 231 pacientov na lenalidomid a 229 pacientov na placebo. Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli v oboch ramenách vyvážené.

Štúdia bola odslepená na základe odporúčaní monitorovacej komisie po prekročení prahovej hodnoty pre vopred naplánovanú predbežnú analýzu PFS. Po odslepení bolo pacientom v ramene s placebom umožnené prejsť pred progresiou ochorenia na lenalidomín.

Výsledky PFS pri odslepení a vopred naplánovanej predbežnej analýze s uzávierkou 17. decembra 2009 (15,5 mesačné sledovanie) preukázali 62 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech lenalidomidu (HR = 0,38; 95 % CI 0,27, 0,54;  $p < 0,001$ ). Medián celkového PFS bol 33,9 mesiacov (95 % CI NE, NE) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 19 mesiacmi (95 % CI 16,2, 25,6) v ramene s placebom.

V oboch podskupinách pacientov s kompletnou odpoveďou a v skupine pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď, bolo pozorované zvýšenie PFS.

Výsledky štúdie, s uzávierkou údajov 1. februára 2016, sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Súhrn údajov o celkovej účinnosti**

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
<b>PFS hodnotené skúšajúcim</b>		
Medián <sup>a</sup> času PFS, mesiace (95 % CI)	<b>56,9</b> (41,9, 71,7)	<b>29,4</b> (20,7, 35,5)
HR (95 % CI) <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,76); <0,001	
<b>PFS2<sup>e</sup></b>		
Medián <sup>a</sup> času PFS2, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3, 101,8)	<b>52,8</b> (41,3, 64,0)
HR (95 % CI) <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,78); < 0,001	
<b>Celkové prežívanie</b>		
Medián <sup>a</sup> času OS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8; NE)	<b>84,2</b> (71,0; 102,7)
8 ročné prežívanie, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR (95 % CI) <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46; 0,81); < 0,001	
<b>Sledovanie</b>		
Medián <sup>f</sup> (min, max), mesiace: všetci prežívajúci pacienti	<b>81,9</b> (0,0; 119,8)	<b>81,0</b> (4,1; 119,5)

CI = interval spoľahlivosti; HR = miera rizika; max = maximum; min = minimum; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie;

<sup>a</sup> Medián je založený na predpovedi Kaplan-Meiera.

<sup>b</sup> 95 % CI okolo mediánu.

<sup>c</sup> Založené na Cox proportional hazards modeli porovnávúc funkcie rizík spojené s liečebnými ramenami.

<sup>d</sup> P-hodnota je založená na nestratifikovanom log-rank teste Kaplan-Meierovej krivky rozdielov medzi liečebnými ramenami.

<sup>e</sup> Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2). Lenalidomid, ktorí dostávali pacienti v ramene s placebom, ktorí prešli pred PD pri odslepení štúdie, sa nepovažoval za druholíniovú liečbu.

<sup>f</sup> Medián sledovania všetkých prežívajúcich účastníkov po ASCT.

**Uzávierky údajov:** 17. dec. 2009 a 01. feb. 2016

#### *IFM 2005-02*

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku < 65 rokov v čase diagnózy, ktorí podstúpili ASCT a ktorí dosiahli aspoň stabilizáciu ochorenia počas obnovy krvného obrazu. Po dvoch konsolidáciách lenalidomidom (25 mg/deň, dni v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu) boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupín, ktorým boli podávané lenalidomid alebo placebo v udržiavacej terapii (10 mg jedenkrát denne v 1. – 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov, zvýšená na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch bez výskytu toxicity limitujúcej dávku). V liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia.

Primárnym ukazovateľom bolo PFS definované od randomizácie do dátumu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr; v štúdiu nebol stanovený ukazovateľ celkového prežitia. Celkovo bolo randomizovaných 614 pacientov: 307 pacientov na lenalidomid a 307 pacientov na placebo.

Štúdia bola odslepená na základe odporúčania monitorovacej komisie po prekročení prahovej hodnoty pre vopred naplánovanú predbežnú analýzu PFS. Po odslepení neprešli pacienti dostávajúci placebo pred progresiou ochorenia na liečbu lenalidomidom. Ako proaktívne bezpečnostné opatrenie bolo rameno s lenalidomidom po zistení nerovnováhy SPM zrušené (pozri časť 4.4).

Výsledky PFS pri odslepení po vopred naplánovanej predbežnej analýze s uzávierkou 7. júla 2010 (31,4 mesačné sledovanie) preukázali 48 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech lenalidomidu (HR = 0,52; 95 % CI 0,41, 0,66; p < 0,001). Medián celkového PFS bol 40,1 mesiacov (95 % CI 35,7, 42,4) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 22,8 mesiacmi (95 % CI 20,7, 27,4) v ramene s placebom.

Zvýšenie PFS bolo v podskupine pacientov s kompletnou odpoveďou menšie ako v podskupine pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď.

Aktualizované PSF s uzávierkou 1. februára 2016 (96,7 mesačné sledovanie) aj naďalej zobrazuje prednosť PFS:

HR = 0,57 (95 % CI 0,47, 0,68;  $p < 0,001$ ). Medián celkového PFS bol 44,4 mesiacov (39,6, 52,0) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 23,8 mesiacmi (95 % CI 21,2, 27,3) v ramene s placebom. V prípade PFS2 bolo pre lenalidomid v porovnaní s placebom pozorované HR 0,80 (95 % CI 0,66, 0,98;  $p = 0,026$ ). Medián celkového PFS2 bol 69,9 mesiacov (95 % CI 58,1, 80,0) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 58,4 mesiacmi (95 % CI 51,1, 65,0) v ramene s placebom. Pre OS bolo pre lenalidomid v porovnaní s placebom pozorované HR 0,90: (95 % CI 0,72, 1,13;  $p = 0,355$ ). Medián celkového času prežívania bol 105,9 mesiacov (95 % CI 88,8, NE) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 88,1 mesiacmi (95 % CI 80,7, 108,4) v ramene s placebom.

- Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kmeňových buniek.

Bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu sa vyhodnocovala vo fáze III, multicentrického, randomizovaného, otvoreného, 3 ramenného klinického skúšania (MM-020) u pacientov, ktorí boli vo veku aspoň 65 rokov alebo starší, alebo ak boli mladší ako 65 rokov, neboli kandidátmi pre transplantáciu kmeňových buniek, pretože sa odmietli podrobiť transplantácii kmeňových buniek alebo transplantácia kmeňových buniek nebola pre pacienta dostupná kvôli cene alebo z iného dôvodu. Štúdia (MM-020) porovnávala lenalidomid a dexametazón (Rd) počas 2 rôznych období (až do progresie ochorenia [rameno Rd] alebo až do osemnástich 28-dňových cyklov [72 týždňov, rameno Rd18]) s melfalánom, prednizónom a talidomidom (MPT) počas maximálne dvanástich 42-dňových cyklov (72 týždňov). Pacienti boli randomizovaní (1: 1: 1) do 1 z 3 ramien liečby. Pacienti boli rozdelení v náhodnom výbere podľa veku ( $\leq 75$  oproti  $> 75$  rokov), štádia ochorenia (ISS štádia I a II, oproti štádiu III), a krajiny.

Pacienti v ramenách Rd a Rd18 užívali lenalidomid 25 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň počas 28-dňových cyklov podľa protokolu daných ramien. Dexametazón 40 mg bol podávaný jedenkrát denne, v 1., 8., 15. a 22. deň počas každého 28-dňového cyklu. Začiatková dávka a režim pre Rd a Rd18 boli upravené v závislosti od veku a funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Pacienti  $> 75$  rokov dostali dexametazón v dávke 20 mg jedenkrát denne v 1., 8., 15. a 22. deň počas každého 28-dňového cyklu. Všetci pacienti dostávali profylaktickú antikoagulačnú liečbu (nízko molekulárny heparín, warfarín, heparín, nízke dávky aspirínu) v priebehu štúdie.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v klinickej štúdii bolo prežívanie bez progresie (PFS). Celkovo 1623 pacientov bolo zaradených do štúdie, s 535 pacientov randomizovaných do ramena Rd, 541 pacientov randomizovaných do ramena Rd18 a 547 pacientov randomizovaných do ramena MPT. Demografické údaje a východisková charakteristika súvisiaca s chorobou pacientov boli dobre vyvážené vo všetkých 3 ramenách. Všeobecne platí, že účastníci štúdie mali pokročilé štádium ochorenia: z celkovej populácie v štúdii malo 41% ISS štádium III, 9% malo ťažkú renálnu insuficienciu (klírens kreatinínu [CLCr]  $< 30$  ml / min). Stredný vek bol 73 v 3 ramenách.

V aktualizovanej analýze PFS, PFS2 a OS s uzávierkou pre údaje 3. marca 2014, kde bol medián sledovania všetkých prežívajúcich jedincov 45,5 mesiacov, sú výsledky štúdie uvedené v tabuľke 7:

**Tabuľka 7. Súhrn údajov o celkovej účinnosti**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS hodnotené skúšajúcim– (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS, mesiace (95% CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>			

	<b>Rd</b> (N = 535)	<b>Rd18</b> (N = 541)	<b>MPT</b> (N = 547)
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>e</sup> – (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS2, mesiace (95% CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-hodnota <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>Celkové prežívanie (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> OS, mesiace (95% CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-hodnota <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		
Sledovanie (mesiace)			
Medián <sup>f</sup> (min, max): všetci pacienti	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Odpoveď na liečbu<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)
Celková odpoveď: CR, VGPR, alebo PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Trvanie odpovede – (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelómová liečba; CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; d = nízkodávkovaný dexametazón; HR = miera rizika; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalán; max = maximum; min = minimum; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; P = prednizón; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď; R = lenalidomid; Rd = Rd podávané po zdokumentovanú progresiu ochorenia; Rd18 = Rd podávané □ 18 cyklov; SE = štandardná chyba; T = talidomid; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď; vs = versus.

<sup>a</sup> Medián je založený na predpovedi Kaplan-Meiera.

<sup>b</sup> 95% CI okolo mediánu.

<sup>c</sup> Založené na Cox proportional hazards modeli porovnávajú funkcie rizik spojené s liečebnými ramenami.

<sup>d</sup> P-hodnota je založená na nestratifikovanom log-rank teste Kaplan-Meierovej krivky rozdielov medzi liečebnými ramenami.

<sup>e</sup> Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2)

<sup>f</sup> Medián je jednorozmerná štatistika bez úpravy pre cenzurovanie.

<sup>g</sup> Najlepší odhad posudzovanej odpovede počas liečebnej fázy klinického skúšania (pre definíciu každej kategórie odpovede, dátum uzávierky pre údaje = 24. máj 2013).

<sup>h</sup> uzávierka údajov 24. mája 2013

- Lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom nasledovaný udržiavacou liečbou u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu

Bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu bola hodnotená vo fáze III multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, 3-ramennej štúdií (MM-015) u pacientov, ktorí mali 65 rokov alebo boli starší a mali hodnotu kreatinínu v sére <2,5 mg / dl. Štúdia porovnávala lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom (MPR) s udržiavacou liečbou lenalidomidom alebo bez nej do progresie ochorenia s melfalánom a prednizónom počas maximálne 9 cyklov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1: 1: 1 do jednej z 3 liečebných skupín. Pacienti boli randomizovaní podľa veku (≤ 75 vs. > 75 rokov) a štádia ochorenia (ISS; štádium I a II vs. štádium III).

Toto klinické skúšanie skúmalo použitie kombinovanej liečby MPR (melfalán 0,18 mg/kg perorálne v dňoch 1 až 4 opakovaných 28-dňových cyklov, prednizón v dávke 2 mg/kg perorálne v dňoch 1 až 4 opakovaných 28-dňových cyklov a lenalidomid 10 mg denne perorálne v dňoch 1 až 21 opakovaných 28-dňových cyklov) ako indukčnú liečbu, až 9 cyklov. Pacienti, ktorí absolvovali 9 cyklov, alebo ktorí nemohli dokončiť 9 cyklov z dôvodu intolerancie, pristúpili k udržiavacej liečbe lenalidomidom so začiatočnou dávkou 10 mg perorálne v dňoch 1 až 21 opakovanou v 28-dňových cykloch až do progresie ochorenia.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie (PFS). Celkovo bolo 459 pacientov zaradených do štúdie, so 152 pacientmi randomizovanými do ramena MPR + R, 153 pacientov bolo randomizovaných do ramena MPR + p a 154 pacientov bolo randomizovaných do ramena MPp + p. Demografické údaje a východiskové parametre chorôb pacientov boli vyvážené vo všetkých 3 ramenách; predovšetkým, približne 50% pacientov zaradených do každého ramena malo nasledujúce charakteristiky; ISS štádium III a klírens kreatinínu <60 ml / min. Stredný vek bol 71 v ramenách MPR + R a MPR + p a 72 v MPp + p ramene.

V analýze PFS, PFS2, OS s uzávierkou údajov v apríli 2013 bol medián sledovania všetkých prežívajúcich účastníkov 62,4 mesiacov, výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 8:

**Tabuľka 8. Súhrn údajov o celkovej účinnosti**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<b>PFS hodnotený skúšajúcim– (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS, mesiace (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; p-hodnota			
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 – (mesiace)<sup>a</sup></b>			
Medián <sup>a</sup> PFS2, mesiace (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-hodnota			
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>Celkové prežívanie (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> OS, mesiace (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; p-hodnota			
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		
<b>Sledovanie (mesiace)</b>			
Medián (min, max): všetci pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Odpoveď na liečbu hodnotená skúšajúcim n (%)</b>			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilné ochorenie (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpoveď nehodnotiteľná (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<b>Trvanie odpovede hodnotené skúšajúcim (CR+PR) – (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; HR = miera rizika; M = melfalán; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; p = placebo; P = prednizón;

PD = progresia ochorenia; PR = parciálna odpoveď; R = lenalidomid; SD = stabilné ochorenie; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď.

<sup>a</sup> Medián je založený na predpovedi Kaplan-Meiera.

<sup>b</sup>PFS2 (predbežný koncový ukazovateľ) bol definovaný pre všetkých pacientov (ITT) ako čas od randomizácie do začiatku 3. línie antimyelómovej liečby (AMT) alebo úmrtia všetkých randomizovaných pacientov

### *Podporné štúdie novo diagnostikovaného mnohopočetného myelómu*

Otvorené, randomizované, multicentrické klinické skúšanie fázy III (ECOG E4A03) bolo uskutočnené u 445 pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom; 222 pacientov bolo randomizovaných do ramena lenalidomid/ nízкодávkový dexametazón, a 223 pacientov bolo randomizovaných do ramena lenalidomid/ štandardne dávkový dexametazón. Pacienti randomizovaní do ramena lenalidomid/ štandardne dávkový dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1 až 4, 9 až 12 a 17 až 20 každých 28 dní, prvé štyri liečebné cykly. Pacienti randomizovaní do ramena lenalidomid/ nízкодávkový dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízкодávkovým dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1, 8, 15, a 22 každých 28 dní. V ramene lenalidomid / nízкодávkový dexametazón 20 pacientov (9,1 %) malo aspoň jedno prerušenie liečby v porovnaní so 65 pacientmi (29,3 %) v ramene lenalidomid / štandardne dávkový dexametazón.

V post-hoc analýze bola pozorovaná nižšia mortalita v ramene lenalidomid/ nízкодávkový dexametazón 6,8 % (15/220) v porovnaní s ramenom lenalidomid/ štandardne dávkový dexametazón 19,3% (43/223) u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, s mediánom sledovania 72,3 týždňa.

Avšak, po dlhšej dobe sledovania, sa rozdiel v celkovom prežívaní v prospech lenalidomidu/nízкодávkového dexametazónu znižuje.

### *Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou*

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa vyhodnocovala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných, štúdiách fázy III (MM-009 a MM-010). Štúdie boli vykonávané u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí v minulosti už podstúpili inú liečbu. V štúdiách boli pacienti zadelení do dvoch paralelných kontrolných skupín a porovnávala sa liečba lenalidomidom plus dexametazónom oproti liečbe samotným dexametazónom. Z 353 pacientov v štúdiách MM-009 a MM-010, ktorým sa podával lenalidomid/dexametazón, bolo 45,6 % vo veku 65 rokov a starších. Zo 704 pacientov vyhodnocovaných v štúdiách MM-009 a MM-010 bolo 44,6 % vo veku 65 rokov a starších.

V oboch štúdiách užívali pacienti v skupine lenalidomid/dexametazón (len/dex) 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň a zodpovedajúcu kapsulu placeba jedenkrát denne v 22. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v skupine placebo/dexametazón (placebo/dex) užívali 1 kapsulu placeba denne v 1. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v oboch liečebných skupinách užívali 40 mg dexametazónu perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov liečby. Po prvých 4 cykloch liečby bola dávka dexametazónu znížená na 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4 deň každého 28-dňového cyklu. V oboch štúdiách sa s liečbou pokračovalo až do progresie ochorenia. V oboch štúdiách bola povolená úprava dávkovania na základe klinických a laboratórnych nálezov.

Primárnym cieľom v rámci hodnotenia účinnosti v oboch štúdiách bol čas do progresie (*Time To Progression*, TTP). Celkove sa v štúdiu MM-009 vyhodnotilo 353 pacientov; 177 v skupine len/dex a 176 v skupine placebo/dex a v štúdiu MM-010 sa celkove vyhodnotilo 351 pacientov; 176 v skupine len/dex a 175 v skupine placebo/dex.

V oboch štúdiách boli základné demografické vlastnosti a vlastnosti týkajúce sa choroby medzi skupinami len/dex a placebo/dex porovnateľné. Obe skupiny pacientov predstavovali vekový medián 63 rokov, s porovnateľným pomerom mužov k ženám. Stav podľa kritérií ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ako aj počet a druh predchádzajúcich terapií, bol medzi oboma skupinami porovnateľný.

Predbežná analýza oboch štúdií preukázala, že pre primárne kritérium účinnosti, čas do progresie ochorenia TTP (medián sledovania 98,0 týždňov), bol len/dex štatisticky signifikantne lepší ( $p < 0,00001$ ) ako samotným dexametazón. Pomer kompletnej odpovede a celkovej odpovede bol v oboch štúdiách v ramene len/dex tiež signifikantne vyšší ako v skupine placebo/dex. Výsledky týchto analýz následne viedli k odslepeniu oboch štúdií, aby pacientom zo skupiny placebo/dex mohla byť podávaná kombinovaná liečba len/dex.

Vykonal sa rozšírená analýza účinnosti s mediánom sledovania 130,7 týždňov. Tabuľka 9 súhrnne uvádza výsledky analýz účinnosti pokračovacej liečby – súhrnné štúdie MM-009 a MM-010.

V tejto súhrnnej rozšírenej analýze pokračovacej liečby bol medián TTP 60,1 týždňov (95 % CI: 44,3; 73,1) u pacientov liečených len/dex (N = 353) oproti 20,1 týždňom (95 % CI: 17,7; 20,3) u pacientov liečených placebom/dex (N = 351). Medián prežitia bez progresie bol 48,1 týždňov (95 % CI: 36,4; 62,1) u pacientov liečených len/dex oproti 20,0 týždňom (95 % CI: 16,1; 20,1) u pacientov liečených placebom/dex. Medián trvania liečby bol 44,0 týždňov (min: 0,1; max: 254,9) pri len/dex a 23,1 týždňov (min: 0,3 max: 238,1) pri placebe/dex. Hodnoty kompletnej odpovede (*Complete Response*, CR), čiastočnej odpovede (*Partial Response*, PR) a celkovej odpovede (CR+PR) v ramene len/dex zostali v oboch štúdiách signifikantne vyššie ako v skupine placebo/dex. Medián celkového prežívania (*Overall Survival*, OS) v rozšírenej analýze pokračovacej liečby súhrnných štúdií bol 164,3 týždňov (95 % CI: 145,1; 192,6) u pacientov liečených len/dex oproti 136,4 týždňom (95 % CI: 113,1; 161,7) u pacientov liečených placebom/dex. Napriek tomu, že 170 z 351 pacientov randomizovaných pre placebo/dex užilo lenalidomid po progresii ochorenia alebo po otvorení štúdií, súhrnná analýza celkového prežívania preukázala štatisticky signifikantne lepšie prežívanie pri len/dex v porovnaní s placebom/dex (pomer rizika [*Hazard Ratio*, HR] = 0,833; 95 % CI = [0,687; 1,009],  $p = 0,045$ ).

**Tabuľka 9. Súhrn výsledkov analýzy účinnosti od dátumu ukončenia rozšírenej pokračovacej liečby — súhrnné štúdie MM-009 a MM-010 (ukončenie 23. júla 2008 a 2. marca 2008, v uvedenom poradí)**

Cieľ liečby	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
<b>Čas do udalosti</b>			<b>HR [95 % CI], p-hodnota <sup>a</sup></b>
Čas do progresie Medián [95 % CI], týždne	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Obdobie bez progresie Medián [95 % CI], týždne	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001

Cieľ liečby	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Celkové prežívanie Medián [95 % CI], týždne 1-ročné celkové prežívanie	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
<b>Miera odpovede</b>			<b>Pomer pravdepodobnosti [95 % CI], p-hodnota<sup>b</sup></b>
Celková odpoveď [n, %] Kompletná odpoveď [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvojstranný (two-tailed) log rank test porovnávajúci krivky prežívania medzi liečenými skupinami

b: Dvojstranný (two-tailed) chi-kvadrát test korigovaný pre spojitosť

### Myelodysplastický syndróm

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa hodnotili u pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom s anémiou závislou od transfúzií v súvislosti s cytogenetickou abnormalitou deléciou 5q spolu s ďalšími cytogenetickými abnormalitami alebo bez nich v dvoch hlavných štúdiách: v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy III s 3 skupinami s dvoma dávkami perorálneho lenalidomidu (10 mg a 5 mg) oproti placebo (MDS-004); a v multicentrickej, nezaslepenej štúdií fázy II s jednou skupinou s lenalidomidom (10 mg) (MDS-003).

Výsledky uvedené nižšie predstavujú populáciu „intent to treat“ skúmanú v MDS-003 a MDS-004; pričom výsledky v subpopulácii s izolovanou deléciou 5q sú uvedené samostatne.

V štúdií MDS-004, v ktorej bolo 205 pacientov rovnako randomizovaných pre užívanie lenalidomidu 10 mg, 5 mg alebo placebo, analýza primárnej účinnosti pozostávala z porovnania miery nezávislosti od transfúzie v skupinách s 10 mg a 5 mg lenalidomidu oproti skupine s placebom (dvojito zaslepená fáza trvajúca 16 až 52 týždňov a nezaslepená fáza trvajúca celkovo 156 týždňov). Pacienti bez dôkazu aspoň malej odozvy v erytrocytovom rade po 16 týždňoch museli liečbu ukončiť. Pacienti s preukázanou aspoň malou odozvou v erytrocytovom rade mohli pokračovať v liečbe až do relapsu v erytrocytovom rade, progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti, ktorí spočiatku dostávali placebo alebo 5 mg lenalidomidu a nedosiahli aspoň malú odpoveď erytrocytového radu po 16 týždňoch liečby, mohli prejsť z placebo na 5 mg lenalidomidu alebo pokračovať v liečbe lenalidomidom vo vyššej dávke (5 mg až 10 mg).

V štúdií MDS-003, v ktorej 148 pacientov užívalo lenalidomid v dávke 10 mg, analýza primárnej účinnosti pozostávala z hodnotenia účinnosti terapie lenalidomidom na dosiahnutie hematopoetického zlepšenia u pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom.

**Tabuľka 10. Súhrn výsledkov účinnosti – štúdie MDS-004 (dvojito zaslepená fáza) a MDS-003, populácia „intent to treat“**

Koncový ukazovateľ	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
Nezávislosť od transfúzie (≥ 182 dní) <sup>#</sup>	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Nezávislosť od transfúzie (≥ 56 dní) <sup>#</sup>	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Medián času do nezávislosti od transfúzie (týždne)	4,6	4,1	0,3	4,1



Medián trvania nezávislosti od transfúzie (týždne)	NR <sup>∞</sup>	NR	NR	114,4
Medián zvýšenia Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Pacienti liečení lenalidomidom v dávke 10 mg počas 21 dní z 28-dňových cyklov.

†† Pacienti liečení lenalidomidom v dávke 5 mg počas 28 dní z 28-dňových cyklov.

\* Väčšina pacientov užívajúcich placebo ukončila dvojito zaslepenú liečbu pre nedostatočnú účinnosť po 16 týždňoch liečby, ešte pred vstupom do nezaslepanej fázy.

# Súvisiaca so zvýšením Hgb o  $\geq 1$  g/dl.

<sup>∞</sup> Nedosiahnutý (t.j. medián sa nedosiahol).

V štúdií MDS-004 významne väčší podiel pacientov s myelodysplastickým syndrómom dosiahol primárny cieľový ukazovateľ nezávislosti od transfúzie (> 182 dní) pri dávke 10 mg lenalidomidu v porovnaní s placebom (55,1 % oproti 6,0 %). Spomedzi 47 pacientov s izolovanou cytogenetickou abnormalitou - deléciou 5q a liečených 10 mg lenalidomidu dosiahlo 27 pacientov (57,4 %) nezávislosť od transfúzie erytrocytov.

Medián času do nezávislosti od transfúzie bol v skupine s 10 mg lenalidomidu 4,6 týždňov. Medián trvania nezávislosti od transfúzie sa nedosiahol v žiadnej z liečebných skupín, ale mohol presiahnuť 2 roky u pacientov liečených lenalidomidom. Medián zvýšenia hemoglobínu (Hgb) z východiskovej hodnoty v skupine s 10 mg bol 6,4 g/dl.

Ďalšie cieľové ukazovatele štúdie zahŕňali cytogenetickú odpoveď (v skupine s 10 mg sa pozorovali veľké a malé cytogenetické odpovede u 30,0 % a 24,0 % pacientov, v uvedenom poradí), hodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (Health Related Quality of Life - HRQoL) a progresiu do akútnej myeloidnej leukémie. Výsledky cytogenetickej odpovede a HRQoL sa zhodovali so zisteniami primárneho cieľového ukazovateľa a boli v prospech liečby lenalidomidom v porovnaní s placebom.

V štúdií MDS-003 veľký podiel pacientov s myelodysplastickým syndrómom dosiahol nezávislosť od transfúzie (> 182 dní) pri dávke 10 mg lenalidomidu (58,1 %). Medián času do nezávislosti od transfúzie bol 4,1 týždňov. Medián trvania nezávislosti od transfúzie bol 114,4 týždňov. Medián zvýšenia hemoglobínu (Hgb) bol 5,6 g/dl. Veľké a malé cytogenetické odpovede sa pozorovali u 40,9 % a 30,7 % pacientov, v uvedenom poradí.

Veľká skupina osôb zaradených do štúdie MDS-003 (72,9 %) a MDS-004 (52,7 %) predtým dostávala látky stimulujúce erytropoézu.

#### Lymfóm z plášťových buniek

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa hodnotili u pacientov s lymfómom z plášťových buniek v multicentrickej, randomizovanej otvorenej štúdií fázy II v porovnaní s monoterapiou vybranou skúšajúcim u pacientov, ktorí boli refraktérni voči ich poslednej terapii alebo mali jeden až trikrát relaps ochorenia (štúdia MCL-002).

Zahrnutí boli pacienti vo veku minimálne 18 rokov s histologicky potvrdeným lymfómom z plášťových buniek a CT-preukázateľným ochorením. U pacientov sa vyžadovalo, aby sa podrobili primeranej predchádzajúcej liečbe, s najmenej jedným režimom kombinovanej chemoterapie. Pacienti tiež mali byť nevhodní na intenzívnu chemoterapiu a/alebo transplantáciu v čase zaradenia do štúdie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do ramena s lenalidomidom alebo do kontrolného ramena. Voľba liečby skúšajúcim bola vybraná pred randomizáciou a pozostávala z monoterapie chlorambucilom, cytarabínom, rituximabom, fludarabínom alebo gemcitabínom.

Lenalidomid bol podávaný perorálne 25 mg jedenkrát denne od 1. do 21. dňa (D1až D21) opakujúcich sa 28-dňových cyklov do progresie alebo do neprijateľnej toxicity. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek dostávali zníženú začiatočnú dávku 10 mg denne v tom istom režime.

Východiskové demografické údaje boli porovnateľné medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolným ramenom. Obidve populácie pacientov uvádzali medián veku pacientov 68,5 rokov s porovnateľným pomerom mužov a žien. ECOG skóre bolo porovnateľné v obidvoch skupinách, ako aj počet prechádzajúcich terapií.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v štúdiu MCL-002 bolo prežívanie bez progresie (progression free survival – PFS).

Výsledky účinnosti pre IIT (Intent-to-Treat) populáciu boli hodnotené IRC (Independent Review Committee) a sú uvedené v tabuľke nižšie.

**Tabuľka 11. Súhrn výsledkov účinnosti – štúdia MCL-002, intent-to-treat populácia**

	<b>Rameno s lenalidomidom</b> N = 170	<b>Kontrolné rameno</b> N = 84
<b>PFS</b>		
<b>PFS, medián<sup>a</sup> [95 % CI]<sup>b</sup> (týždne)</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Sekvenčné HR [95 % CI]<sup>c</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
<b>Sekvenčný log-rank test, p-hodnota<sup>c</sup></b>	0,004	
<b>Odpoveď<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Kompletná odpoveď (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Parciálna odpoveď (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilné ochorenie (SD) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresia ochorenia (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Neurobené/Chýbajúce	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
<b>p-hodnota<sup>e</sup></b>	< 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]
<b>p-hodnota<sup>e</sup></b>	0,043	
<b>Trvanie odpovede, medián<sup>a</sup> [95 %-% CI] (týždne)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Celkové prežívanie (OS)</b>		
<b>HR [95-% CI]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62; 1,28]	
<b>Log-rank test, p-hodnota</b>	0,520	

CI = interval spoľahlivosti; CRR = miera kompletnej odpovede; CR = kompletná odpoveď; CRu = nepotvrdená kompletná odpoveď;

DMC = Výbor pre monitorovanie dát (Data Monitoring Committee); IIT = intent-to-treat; HR = miera rizika; KM = Kaplan-Meier;

MIPI = medzinárodný prognostický index pre lymfóm z plášťových buniek (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index);

NA = nestanoviteľné; ORR = miera celkovej odpovede; PD = progresia ochorenia; PFS = prežívanie bez progresie; PR = parciálna odpoveď; SCT = transplantácia kmeňových buniek; SD = stabilné ochorenie; SE = štandardná chyba.

<sup>a</sup> Medián bol založený na KM analýze.

<sup>b</sup> Rozsah bol vypočítaný ako 95 % CIs z mediánu doby prežitia.

<sup>c</sup> Priemer a medián sú jednorozmerné štatistické údaje bez úpravy pre cenzurovanie.

<sup>d</sup> Stratifikácia premenných zahŕňala čas od diagnózy do prvej dávky (< 3 roky a ≥ 3 roky), čas od poslednej predchádzajúcej systémovej anti-lymfómovej liečby do prvej dávky (< 6 mesiacov a ≥ 6 mesiacov), predchádzajúce SCT (áno alebo nie) a MIPI na začiatku (nízke, stredné, a vysoké riziko).

<sup>e</sup> Sekvenčný test bol založený na váženom priemere štatistického log-rank testu s použitím nestratifikovaného log-rank testu pre nárast vzoriek a nestratifikovaného log-rank testu primárnej analýzy. Vážené priemery sú založené na pozorovaných udalostiach, ktoré nastali v čase tretieho DMC stretnutia, a na rozdiel medzi pozorovanými a očakávanými udalosťami v čase primárnej analýzy. Uvedený je asociovaný sekvenčný HR a zodpovedajúci 95 % CI.

V štúdiu MCL-002 IIT populácie bol celkovo zjavný nárast skorých úmrtí počas 20 týždňov v ramene s lenalidomidom 22/170 (13 %) oproti 6/84 (7 %) v kontrolnom ramene. U pacientov s vysokou nádorovou záťažou boli zodpovedajúce údaje 16/81 (20 %) a 2/28 (7 %) (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s lenalidomidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Lenalidomid má asymetrický atóm uhlíka a môže preto existovať v opticky aktívnych formách S(-) a R(+). Lenalidomid sa produkuje ako racemická zmes. Lenalidomid je všeobecne lepšie rozpustný v organických rozpúšťadlách, ale najvyššiu rozpustnosť vykazuje v pufovom roztoku 0,1N HCl.

### Absorpcia

Lenalidomid sa po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom nalačno rýchlo absorbuje a dosahuje maximálne koncentrácie v plazme 0,5 až 2 hodiny po podaní. U pacientov, rovnako ako u zdravých dobrovoľníkov, sa maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) a plocha pod krivkou času a koncentrácie (AUC) zvyšujú úmerne so zvyšovaním dávky. Viacnásobné dávky nespôsobujú značnú akumuláciu lieku. Relatívna expozícia S- a R- stereoisomérom lenalidomidu v plazme je približne 56 % a 44 %.

Súbežné podávanie s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov u zdravých dobrovoľníkov znižuje mieru absorpcie, čo má za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC) približne o 20 % a zníženie  $C_{max}$  v plazme o 50 %. V hlavných registračných štúdiách s mnohopočetným myelómom a myelodysplastickým syndrómom, v ktorých sa stanovila bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu, bol však liek podávaný bez ohľadu na príjem jedla. A tak sa môže lenalidomid podávať s jedlom alebo bez jedla.

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že miera perorálnej absorpcie lenalidomidu je podobná u pacientov s MM, MDS aj MCL.

### Distribúcia

*In vitro* bolo viazanie ( $^{14}C$ )-lenalidomidu na proteíny v plazme nízke, s priemerným viazaním na proteíny v plazme na úrovni 23 % u pacientov s mnohopočetným myelómom a 29 % u zdravých dobrovoľníkov.

Lenalidomid je prítomný v ľudskej sperme (< 0,01 % dávky) po podaní 25 mg/deň a 3 dni po ukončení užívania je liek nedetekovateľný v sperme zdravých osôb (pozri časť 4.4).

### Biotransformácia a eliminácia

Výsledky metabolických štúdií ľudí *in vitro* preukázali, že lenalidomid nie je metabolizovaný prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, čo naznačuje, že podávanie lenalidomidu s liekmi, ktoré inhibujú enzýmy cytochrómu P450, pravdepodobne nevedie k metabolickým liekovým interakciám u ľudí. *In vitro* štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá inhibičný účinok na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A alebo UGT1A1. Preto je pravdepodobné, že lenalidomid nespôsobí klinicky významné liekové interakcie pri súbežnom podávaní so substrátmi týchto enzýmov.

Štúdie uskutočnené *in vitro* naznačujú, že lenalidomid nie je substrátom pre proteín rezistencie karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) u ľudí, transportérov MRP1, MRP2 alebo MRP3 spájaných s MRP (multidrug resistance protein, MRP), transportérov OAT1 a OAT3 pre organické anióny (organic anion transporters, OAT), polypeptidového transportéru 1B1 pre organické anióny (OATP1B1), transportérov OCT1 a OCT2 pre organické katióny (organic cation transporter, OCT),

efluxnej pumpy MATE1 z rodiny MATE (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) a nových transportérov OCTN1 a OCTN2 pre organické katióny.

*In vitro* štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá inhibičný účinok na exportnú pumpu žlčových solí u ľudí (human bile salt export pump, BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 a OCT2.

Väčšia časť lenalidomidu sa vylúči renálnym vylučovaním. Podiel renálneho vylučovania v celkovom klírense u osôb s normálnou funkciou obličiek bol 90 %, pričom 4 % lenalidomidu sa vylúčilo stolicou.

Lenalidomid sa slabo metabolizuje, nakoľko 82 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom. Hydroxy-lenalidomid predstavuje 4,59 % a N-acetyl-lenalidomid 1,83 % vylúčenej dávky. Renálny klírens lenalidomidu prevyšuje mieru glomerulárnej filtrácie a preto je aspoň do určitej miery aktívne vylučovaný.

V dávkach 5 až 25 mg/deň je polčas v plazme u zdravých dobrovoľníkov približne 3 hodiny a u pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom alebo lymfómom z plášťových buniek sa pohybuje od 3 do 5 hodín.

#### Staršie osoby

Nevykonali sa žiadne klinické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky lenalidomidu u starších osôb. Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov vo veku 39 až 85 rokov a naznačujú, že vek neovplyvňuje klírens lenalidomidu (prítomnosť v plazme). Keďže je u starších osôb pravdepodobnejšia znížená funkcia obličiek, pri voľbe dávkovania sa odporúča opatrnosť a je vhodné sledovať funkciu obličiek.

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenalidomidu sa skúmala u osôb s poruchou funkcie obličiek z dôvodu iných ako malígnych ochorení. V tejto štúdii sa na klasifikáciu poruchy funkcie obličiek použili dve metódy: klírens kreatinínu v moči meraný počas 24 hodín a klírens kreatinínu stanovený pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Výsledky naznačujú, že so znížením funkcie obličiek (< 50 ml/min) úmerne klesá celkový klírens lenalidomidu, čo má za následok zvýšenie AUC. AUC sa zvýšilo približne 2,5, 4 a 5-násobne u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s terminálnym štádiom obličkového ochorenia, v uvedenom poradí, v porovnaní so skupinou zahrňujúcou osoby s normálnou funkciou obličiek a osoby s miernou poruchou funkcie obličiek. Polčas lenalidomidu sa z približne 3,5 hodín u pacientov s klírensom kreatinínu > 50 ml/min zvyšuje na viac ako 9 hodín u pacientov so zníženou funkciou obličiek s klírensom kreatinínu < 50 ml/min. Porucha funkcie obličiek však nezmenilo vstrebávanie lenalidomidu po perorálnom podaní. Hodnota  $C_{max}$  je u zdravých jedincov a pacientov s poruchou funkcie obličiek podobná. Približne 30 % liečiva v tele sa vylúčilo počas jednej 4-hodinovej dialýzy. Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek je opísaná v časti 4.2.

#### Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (N=16, celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN alebo AST > ULN) a naznačujú, že mierna porucha funkcie pečene neovplyvňuje klírens lenalidomidu (prítomnosť v plazme). Nie sú dostupné žiadne údaje u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene.

#### Iné vnútorné faktory

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že telesná hmotnosť (33 – 135 kg), pohlavie, rasa a typ hematologickej malignity (MM, MDS alebo MCL) nemajú klinicky významný účinok na klírens lenalidomidu u dospelých pacientov.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdia embryofetálneho vývoja sa vykonala na opiciach, ktorým sa podával lenalidomid v dávkach od 0,5 a až do 4 mg/kg/deň. Pozorovania tejto štúdie naznačujú, že lenalidomid spôsobil externé malformácie, vrátane nepriechodnosti anusu a malformácie horných a dolných končatín (skrivená, skrútená, deformovaná, zle otočená a/alebo chýbajúca časť končatiny, oligodaktýlia a/alebo polydaktýlia) u potomstva samíc opíc, ktoré dostávali liečivo počas gravidity.

U jednotlivých plodov sa pozorovali aj rôzne viscerálne zmeny (zmena farby, červené ložiská v rozličných orgánoch, malé bezfarebné tkanivo nad atrioventrikulárnou chlopnou, malý žlčník, deformovaná bránica).

Lenalidomid môže mať akútny toxický účinok; minimálna smrteľná dávka po perorálnom podaní bola u hlodavcov > 2000 mg/kg/deň. Opakované perorálne podanie dávky 75, 150 a 300 mg/kg/deň potkanom po dobu až 26 týždňov spôsobilo v prípade všetkých 3 dávok a najvýraznejšie u samíc, zvrtné, s liečbou súvisiace zvýšenie mineralizácie v obličkovej panvičke. Za hodnotu dávky bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*no observed adverse effect level*, NOAEL) sa považovala hodnota do 75 mg/kg/deň, ktorá je približne 25-násobne vyššia ako denná expozícia u ľudí na základe expozície AUC. Opakované perorálne podávanie 4 a 6 mg/kg/deň opiciam po dobu až 20 týždňov viedlo k úmrtnosti a významnej toxicite (výrazná strata hmotnosti, znížený počet erytrocytov, leukocytov a trombocytov, krvácanie početných orgánov, zápal gastrointestinálneho traktu, lymfoidná atrofia a atrofia kostnej drene). Opakované perorálne podávanie v dávke 1 a 2 mg/kg/deň opiciam po dobu až 1 rok spôsobilo zvrtné zmeny v bunkovej štruktúre kostnej drene a mierny pokles pomeru myeloidných/erytroidných buniek a atrofii týmusu. Mierny pokles počtu leukocytov sa pozoroval pri dávke 1 mg/kg/deň, ktorá približne zodpovedá rovnakej dávke u ľudí na základe porovnaní AUC.

*In vitro* (bakteriálna mutácia, ľudské lymfocyty, lymfóm myší, transformácia embryonálnych buniek škrečka zlatého) a *in vivo* (mikronukleus potkanov) štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov. Štúdie karcinogenity s lenalidomidom sa neuskutočnili.

Štúdie vývojovej toxicity sa uskutočnili predtým na králikoch. V týchto štúdiách sa podávali králikom perorálne dávky 3, 10 a 20 mg/kg/deň. Pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň bola v závislosti od dávky pozorovaná absencia stredného laloka pľúc a narušenie polohy obličiek sa pozorovalo pri 20 mg/kg/deň. Aj keď sa tieto účinky pozorovali pri hladinách toxických pre matku, môžu byť pripísané priamemu účinku. Zmeny mäkkých tkanív a kostry sa tiež pozorovali u plodov pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

bezvodá laktóza  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát

#### Obal kapsuly

Revlimid 2,5 mg/10 mg/20 mg tvrdé kapsuly  
želatína

oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)  
žltý oxid železitý (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg tvrdé kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)

Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)

Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)

Potlačový atrament

šlak  
propylénglykol  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyvinylchlorid (PVC) / Polychlórtrifluóretylén (PCTFE) / Blistre z hliníkovej fólie obsahujúce 7 tvrdých kapsúl.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg tvrdé kapsuly

7 alebo 21 kapsúl v jednom balení. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Revlimid 7,5 mg/20 mg /25 mg tvrdé kapsuly

21 kapsúl v jednom balení.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Kapsuly sa nemajú otvárať ani drviť. Ak sa prášok z lenalidomidu dostane do kontaktu s kožou, koža sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa lenalidomid dostane do kontaktu so sliznicami, majú sa dôkladne opláchnuť vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

### Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

### Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

### Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/006

### Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

### Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

### Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/009

### Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly

EU/1/07/391/004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. jún 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. februára 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Veľká Británia

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Veľká Británia

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### ○ **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### ○ **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**
- Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť podrobnosti kontrolovaného systému distribúcie s príslušnými národnými úradmi a musí zaviesť takéto programy na národnej úrovni, aby sa zaistilo že:
  - a. Pred uvedením lieku na trh všetci lekári, ktorí budú predpisovať Revlimid a všetci lekárnici, ktorí budú Revlimid vydávať, dostanú priamo adresovaný list pre zdravotníckych pracovníkov ako je popísané nižšie.
  - b. Pred začatím predpisovania (a keď je to vhodné, a po dohode s príslušným národným úradom, pred vydaním lieku) budú mať všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať (a vydávať) Revlimid, k dispozícii balík informácií pre lekárov obsahujúci:
    - Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov
    - Brožúry pre pacientov
    - Karty pacientov
    - Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľa a Označenie obalu.
- 2. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaviesť v každej členskej krajine plán na prevenciu gravidity (*Pregnancy Prevention Program, PPP*). Podrobnosti PPP majú byť dohodnuté s príslušným národným úradom v každej členskej krajine a realizované pred uvedením lieku na trh.
- 3. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť konečné znenie Priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom a balíku informácií pre lekárov s príslušným národným úradom v každej členskej krajine a zaistiť, že tieto materiály budú obsahovať kľúčové prvky, ktoré sú popísané nižšie.
- 4. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť zavedenie systému kariet pacientov v každej členskej krajine.
- 5. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má s každou členskou krajinou tiež dohodnúť:
  - Podrobnosti realizácie MDS štúdie o bezpečnosti lieku po registrácii (MDS Post-Authorization Safety Study, MDS PASS)

## **Kľúčové prvky**

### **Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom**

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom pred uvedením lieku na trh sa má skladať z dvoch častí:

- Hlavná časť textu schválená Výborom pre lieky na humánne použitie (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*)
- Špecifické národné požiadavky odsúhlasené príslušnými národnými úradmi ohľadne:
  - distribúcie lieku,
  - zaistenia, že pred vydaním Revlimidu boli uskutočnené všetky príslušné opatrenia.

### **Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov**

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú obsahovať nasledujúce prvky:

- Stručné informácie o lenalidomide a jeho schválenej indikácii.
- Dávkovanie.
- Maximálna doba platnosti predpisu:

- 4 týždne pre ženy, ktoré môžu otehotnieť.
  - 12 týždňov pre mužov a ženy, ktoré nemôžu otehotnieť.
- Informácie o potrebe vyhnúť sa expozícii plodu z dôvodu teratogénnych účinkov lenalidomidu u zvierat a očakávaného teratogénneho účinku lenalidomidu u ľudí, vrátane súhrnu výsledkov štúdie CC-5013-TOX-004.
- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov ohľadne predpisovania Revlimidu.
  - Potreba poskytnúť kompletne informácie a poradenstvo pre pacientov.
  - Zaistenie schopnosti pacienta dodržiavať požiadavky bezpečného používania Revlimidu.
  - Potreba poskytnúť pacientom príslušné brožúry a karty pacientov.
- Rady ohľadne bezpečnosti týkajúce sa všetkých pacientov
  - Likvidácia nepotrebných liekov.
  - Národne špecifický spôsob vydania Revlimidu po jeho predpísaní.
  - Popis rizika reakcie vzplanutia nádoru u pacientov s MCL
  - Popis rizika progresie do AML u pacientov s MDS vrátane výskytu v klinických štúdiách.
  - Popis rizika SPM
- Popis PPP a kategorizácia pacientov založená na pohlaví a fertilita
  - Algoritmus na realizáciu PPP.
  - Definícia ženy, ktorá môže otehotnieť, a postup lekára, ak si nie je istý.
- Rady ohľadne bezpečnosti pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
  - Potreba vyhnúť sa expozícii plodu.
  - Popis PPP.
  - Potreba vhodnej antikoncepcie (a to aj v prípade, keď má žena amenoreu) a definícia vhodnej antikoncepcie.
  - Režim tehotenských testov:
    - Informácie o vhodných testoch
    - Pred začiatkom liečby
    - Počas liečby na základe metódy antikoncepcie
    - Po ukončení liečby
  - Potreba okamžite ukončiť liečbu Revlimidom pri podozrení na tehotenstvo.
  - Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo.
- Rady ohľadne bezpečnosti pre mužov
  - Potreba vyhnúť sa expozícii plodu.
  - Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva vhodnú antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu):
    - Počas liečby Revlimidom
    - Počas jedného týždňa po poslednej dávke
  - Ak partnerka muža otehotnie počas obdobia, kedy muž užíva Revlimid, alebo krátko po ukončení užívania Revlimidu, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára.
- Požiadavky v prípade tehotenstva
  - Inštrukcie na okamžité ukončenie liečby Revlimidom pri podozrení na tehotenstvo u žien, ktoré môžu otehotnieť.
  - Potreba odporučiť špecializovanému alebo skúsenému lekárovi z odboru teratológie na vyhodnotenie situácie a príslušné rady.
  - Národný kontakt na hlásenie akéhokoľvek podozrenia na tehotenstvo.
  - Formulár na hlásenie tehotenstva.
- Kontrolný zoznam pre lekárov na zaistenie, aby pacienti dostali rady ohľadne liečby, antikoncepčných metód a prevencie gravidity primerané pohlaviu a fertilita.

- Podrobnosti o MDS PASS zdôrazňujúce, že pred predpisovaním Revlimidu majú zdravotnícki pracovníci zaradiť pacientov s MDS do PASS štúdie.
- Formulár na hlásenie nežiaducich účinkov.

### **Brožúry pre pacientov**

Brožúry pre pacientov 3 typov:

- Brožúra pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
- Brožúra pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Brožúra pre mužov

Všetky brožúry pre pacientov majú obsahovať nasledujúce prvky:

- Informáciu o tom, že lenalidomid je teratogénny u zvierat, a že sa očakáva teratogénny účinok u ľudí.
- Popis karty pacientov a jej potreby.
- Likvidácia nepotrebných liekov.
- Pokyny na zaobchádzanie s lenalidomidom pre pacientov, ošetrojúci personál a rodinných príslušníkov.
- Národné alebo iné platné spôsoby vydania Revlimidu po jeho predpísaní.
- Informáciu o tom, že pacient nemá dávať Revlimid inej osobe.
- Informáciu o tom, že pacient nesmie darovať krv.
- Informáciu o tom, že pacient má informovať svojho lekára o akomkoľvek nežiaducom účinku.
- Informáciu o tom, že sa realizuje štúdia za účelom zbierania informácií o bezpečnosti lieku a monitorovania jeho správneho používania; a že pacienti s MDS majú byť zahrnutí do štúdie pred začiatkom liečby s Revlimidom.

Nasledujúce informácie sa majú poskytnúť v príslušnej brožúre:

#### **Brožúra pre ženy, ktoré môžu otehotnieť**

- Potreba vyhnúť sa expozícii plodu.
- Popis PPP.
- Potreba vhodnej antikoncepcie a definícia vhodnej antikoncepcie.
- Režim tehotenských testov:
  - Pred začiatkom liečby.
  - Počas liečby každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
  - Po ukončení liečby.
- Potreba okamžite ukončiť liečbu Revlimidom pri podozrení na tehotenstvo.
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo.

#### **Brožúra pre mužov**

- Potreba vyhnúť sa expozícii plodu.
- Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva vhodnú antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu):
  - Počas liečby Revlimidom
  - Počas jedného týždňa po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára.

### **Karta pacienta**

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce prvky:

- Potvrdenie o príslušnom poradenstve.
- Dokumentáciu stavu fertility.
- Dátumy a výsledky tehotenských testov.
  
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
Neintervenčné štúdie bezpečnosti lieku po registrácii u pacientov s myelodysplastickým syndrómom (MDS) liečených s lenalidomidom na získanie údajov o bezpečnosti lenalidomidu u pacientov s MDS a monitorovanie používania lieku mimo schválenej indikácie (CC-5013-MDS-010 a CC-5013-MDS-012).	Ročná aktualizácia údajov o bezpečnosti v rámci PSUR.  Záverečná správa o výsledkoch štúdie: <ul style="list-style-type: none"><li>• CC-5013-MDS-010, 31. december 2022</li><li>• CC-5013-MDS-012, Q3 2023</li></ul>
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom (NDMM) nespôsobilých na transplantáciu, liečených lenalidomidom, na získanie údajov o bezpečnosti lenalidomidu u pacientov s NDMM.	Ročná aktualizácia údajov o bezpečnosti v rámci PSUR  Záverečná správa o výsledkoch štúdie: 1. december 2025

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/007 7 tvrdých kapsúl  
EU/1/07/391/005 21 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 2,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  
**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/008 7 tvrdých kapsúl EU/1/07/391/001 21 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 7,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  
**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/010 7 tvrdých kapsúl  
EU/1/07/391/002 21 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tvrdých kapsúl  
21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/011 7 tvrdých kapsúl  
EU/1/07/391/003 21 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 15 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  
**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/009

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  
**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

21 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia. Musíte dodržiavať Program prevencie gravidity pre Revlimid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/391/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Revlimid 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  
**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly  
lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Celgene Europe BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly**  
**Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly**  
**Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly**  
**Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly**  
**Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly**  
**Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly**  
**Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly**

lenalidomid

Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- **Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.**
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Revlimid a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revlimid
3. Ako užívať Revlimid
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revlimid
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Revlimid a na čo sa používa**

#### **Čo je Revlimid**

Revlimid obsahuje liečivo „lenalidomid“. Tento liek patrí do skupiny liekov, ktoré ovplyvňujú činnosť vášho imunitného systému.

#### **Na čo sa používa Revlimid**

Revlimid sa používa u dospelých na:

- Mnohopočetný myelóm
- Myelodysplastický syndróm (MDS)
- Lymfóm z plášťových buniek (MCL)

#### **Mnohopočetný myelóm**

Mnohopočetný myelóm je druh nádorového ochorenia, ktoré postihuje určitý druh bielych krviniek, tzv. plazmatických buniek. Tieto bunky sa zhromažďujú v kostnej dreni a množia sa, čím sa stávajú nekontrolovateľnými. Môže dôjsť k poškodeniu kostí a obličiek.

Mnohopočetný myelóm sa v podstate nedá vyliečiť. Avšak prejavy a príznaky môžu byť výrazne znížené alebo na určitú dobu vymiznúť. Tomuto sa hovorí „odpoveď“.

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm – u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene  
V tejto indikácii sa Revlimid používa samostatne po zodpovedajúcom zotavení sa pacientov po transplantácii kostnej drene.

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm – u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení transplantáciou kostnej drene

Revlimid sa užíva spolu inými liekmi:

- Protizápalový lieko nazývaný „dexametazón“.
- Chemoterapeutický liek nazývaný „melfalán“
- a imunosupresívny liek nazývaný „prednizón“.

Tieto druhé lieky budete užívať na začiatku liečby a potom budete pokračovať v užívaní lieku Revlimid samostatne.

Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, alebo máte stredne závažné až závažné problémy s obličkami, váš lekár vás bude pred začatím liečby starostlivo sledovať.

Mnohopočetný myelóm – u pacientov, ktorí už predtým podstúpili liečbu

Revlimid sa užíva spolu s protizápalovým liekom nazývaným „dexametazón“.

Revlimid môže zastaviť zhoršovanie sa príznakov a symptómov mnohopočetného myelómu. Bolo tiež preukázané, že po liečbe oddiaľuje návrat príznakov mnohopočetného myelómu.

### **Myelodysplastické syndrómy**

MDS je súbor viacerých rôznych ochorení krvi a kostnej drene. Krvinky sa stávajú abnormálne a nefungujú správne. Pacienti môžu mať viaceré príznaky a symptómy, vrátane nízkeho počtu červených krviniek (anémie), potreby transfúzie krvi a rizika infekcie.

Revlimid sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov s diagnostikovaným MDS, pri splnení všetkých nasledujúcich podmienok:

- Pravidelne potrebujete transfúziu krvi na liečbu nízkeho počtu červených krviniek („anémia závislá od transfúzie“).
- Máte abnormalitu buniek kostnej drene nazývanú „izolovaná cytogenetická abnormalita - delécia 5q“.  
To znamená, že vaše telo nevytvára dostatok zdravých krviniek.
- Predtým ste používali iné druhy liečby, ktoré nie sú vhodné alebo nepôsobia dostatočne dobre.

Revlimid môže zvýšiť počet zdravých červených krviniek, ktoré telo produkuje, znížením počtu abnormálnych buniek:

1. To môže znížiť počet potrebných krvných transfúzií. Je možné, že nebudú potrebné žiadne transfúzie.

### **Lymfóm z plášťových buniek**

MCL je nádorové ochorenie časti imunitného systému (lymfatického tkaniva). Postihuje typ bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“ alebo B-bunky. MCL je ochorenie, kde B-bunky rastú nekontrolovane a hromadia sa v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo v krvi.

Revlimid sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov, ktorí už podstúpili predchádzajúcu liečbu inými liekmi.

### **Ako Revlimid pôsobí**

Revlimid pôsobí tak, že ovplyvňuje imunitný systém a priamo útočí na rakovinu. Pôsobí viacerými odlišnými spôsobmi:

- zastavením vývoja rakovinových buniek,
- zastavením rastu ciev v nádore,
- stimuláciou časti imunitného systému, aby útočila na rakovinové bunky.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revlimid**

### **Neužívajte Revlimid:**

- ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, **keďže sa očakáva škodlivý účinok Revlimidu na plod** (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“).
- ak môžete otehotnieť, s výnimkou, ak dodržiavate všetky nutné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“). Ak môžete otehotnieť, váš lekár zaznamená pri každom predpísaní lieku, že boli prijaté všetky potrebné opatrenia a toto potvrdenie vám tiež vydá.
- ak ste alergický na lenalidomid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6. Ak si myslíte, že máte alergiu, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z uvedených bodov, neužívajte Revlimid. Pokiaľ si nie ste istý/istá, povedzte to svojmu lekárovi.

### **Upozornenia a opatrenia**

**Predtým, ako začnete užívať Revlimid, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:**

1. ste v minulosti mali krvné zrazeniny v minulosti - máte zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín v žilách a tepnách v priebehu liečby
2. máte akékoľvek príznaky infekcie, ako je kašeľ alebo horúčku
3. máte alebo ste v minulosti mali vírusovú infekciu, najmä infekciu hepatitídy B (žltáčku typu B), pásový opar, HIV. Ak máte pochybnosti, informujte svojho lekára. Liečba Revlimidom môže spôsobiť aktiváciu vírusu u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu, čo má za následok návrat infekcie. Váš lekár by mal skontrolovať, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy B.
4. máte problémy s obličkami - váš lekár môže upraviť dávku lieku Revlimid
5. ste mali infarkt, krvnú zrazeninu, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu v krvi
6. ste mali alergickú reakciu pri užívaní talidomidu (iné lieku používaného na liečbu mnohopočetného myelómu), akou je vyrážka, svrbenie, opuch, závraty alebo problémy s dýchaním
7. ste mali v minulosti kombináciu akýchkoľvek z týchto príznakov: vyrážka na tvári alebo rozšírená vyrážka, sčervenenie kože, vysoká horúčka, príznaky podobné chrípke, zväčšenie lymfatických uzlín (prejavý závažnej kožnej reakcie nazývanej lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS), pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi pred začatím liečby.



Ak máte MDS, môžete mať väčšiu pravdepodobnosť získať pokročilý stav, nazývaný akútna myeloidná leukémia (AML). Avšak nie je známe, ako Revlimid ovplyvňuje vašu pravdepodobnosť dostať AML. Váš lekár preto môže robiť vyšetrenie, aby zistil príznaky, ktoré môžu lepšie predpovedať pravdepodobnosť, že získate AML počas liečby Revlimidom.

### **Testy a kontroly**

Pred liečbou Revlimidom a počas nej budete pravidelne absolvovať vyšetrenia krvi, keďže Revlimid môže spôsobiť pokles krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (biele krvinky) a pomáhajú zrážať krv (krvné doštičky). Váš lekár vás požiada o vyšetrenie krvi:

- pred liečbou,
- každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby,
- následne aspoň každý mesiac.

V prípade pacientov s MCL, užívajúcich Revlimid

Váš lekár vás požiada o vykonanie krvného testu:

1. pred liečbou,
2. každý týždeň počas prvých 8 týždňov (2 cykly) liečby,
3. následne každé dva týždne v cykle 3 a 4 (viac informácií nájdete v časti 3 „Liečebný cyklus“),
4. následne na začiatku každého cyklu,
5. a aspoň raz za mesiac.

Váš lekár môže skontrolovať, či máte vysoký celkový objem nádoru v tele, vrátane kostnej drene. To môže viesť k stavu, kedy sa nádor rozpadne a spôsobí neobvyklé hladiny chemických látok v krvi, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek (tento stav sa nazýva "Syndróm z rozpadu nádoru").

Váš lekár vám môže kontrolovať kožu kvôli zmenám ako sú červené škvrny alebo vyrážky.

Lekár môže upraviť dávku Revlimidu alebo ukončiť liečbu na základe výsledkov vašich vyšetrení krvi a celkového stavu. Ak ste novo diagnostikovaný (-á), váš lekár môže tiež vyhodnocovať liečbu na základe vášho veku a ďalších ochorení, ktoré už máte.

### **Darovanie krvi**

Nemáte darovať krv počas liečby a počas 1 týždňa po ukončení liečby.

### **Deti a dospelí**

Neodporúča sa používať Revlimid u detí a dospelých do 18 rokov.

### **Starší pacienti a ľudia s problémami s obličkami**

Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, alebo máte stredne závažné až závažné problémy s obličkami, váš lekár vás bude pred začatím liečby starostlivo sledovať.

### **Iné lieky a Revlimid**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Je to kvôli tomu, že Revlimid môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých liekov. Taktiež niektoré lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Revlimidu.

Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru najmä, ak užívate nasledujúce lieky:

- niektoré lieky používané na prevenciu tehotenstva ako perorálna antikoncepcia, keďže môžu prestať fungovať
- niektoré lieky používané na liečbu srdcových problémov - ako digoxín

- niektoré lieky používané na zriedenie krvi - ako warfarín.

## **Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia - informácie pre ženy a mužov**

### **Tehotenstvo**

#### Pre ženy užívajúce Revlimid

- Nesmiete užívať Revlimid ak ste tehotná, pretože sa očakáva škodlivý účinok na plod.
- Počas užívania Revlimidu nesmiete otehotnieť. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť „Antikoncepcia“).
- Ak počas liečby Revlimidom otehotníte, okamžite ukončíte vašu liečbu a informujte svojho lekára.

#### Pre mužov užívajúcich Revlimid

- Ak vaša partnerka otehotnie počas obdobia, v ktorom ste užívali Revlimid, okamžite informujte svojho lekára. Odporúča sa, aby vaša partnerka vyhľadala lekársku radu.
- Musíte tiež používať účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť „Antikoncepcia“).

### **Dojčenie**

Počas užívania kapsúl Revlimid nesmiete dojčiť, pretože nie je známe, či Revlimid prechádza do materského mlieka.

### **Antikoncepcia**

#### Pre ženy užívajúce Revlimid

Pred začatím liečby požiadajte svojho lekára, aby stanovil, či môžete otehotnieť, aj keď si myslíte, že je to nepravdepodobné.

Ak môžete otehotnieť

1. budete mať tehotenské testy pod dohľadom lekára (pred každým začatím liečby, každé 4 týždne počas liečby a 4 týždne po ukončení liečby), okrem prípadov, keď bolo potvrdené, že vajíčkovody boli oddelené a uzavreté, aby zabránili vajíčkam dosiahnuť maternicu (sterilizácia podviazaním vajíčkovodov)

A

2. musíte používať účinnú antikoncepciu počas 4 týždňov pred začiatkom liečby, počas liečby a počas 4 týždňov po ukončení liečby. Váš lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie

#### Pre mužov užívajúcich Revlimid

Revlimid prechádza do ľudského semena. Pokiaľ je vaša partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú metódu antikoncepcie, musíte počas liečby a 1 týždeň po ukončení liečby používať kondóm, aj keď ste mali vazektómiu.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak po užití Revlimidu pocítite závrat, únavu, ospalosť, vertigo (pocit točenia okolitého prostredia) alebo budete mať rozmazané videnie, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

### **Revlimid obsahuje laktózu**

Revlimid obsahuje mliečny cukor laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím Revlimidu.

## **3. Ako užívať Revlimid**

Revlimid vám musia dať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami v liečbe mnohopočetného myelómu alebo MDS a MCL.

3. Ak sa Revlimid používa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorí nemôžu dostať transplantáciu kostnej drene alebo už podstúpili iné liečby, užíva sa s inými liekmi (pozri časť 1: „Čo je Revlimid a na čo sa používa“)
4. Ak sa Revlimid používa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene, alebo na liečbu pacientov s MDS alebo MCL, užíva sa samotný.

Vždy užívajte Revlimid presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užívate Revlimid v kombinácii s inými liekmi, spôsob užívania a účinky týchto druhých liekov sú uvedené v ich Písomnej informácii pre používateľa.

### **Cyklus liečby**

Revlimid sa užíva v určité dni počas 4 týždňov (28 dní).

1. Každých 28 dní sa nazýva „cyklus liečby“.
2. V závislosti na dni v cykle, budete užívať jeden alebo viac z týchto liekov. Avšak, v niektorých dňoch nebudete užívať žiaden liek.
3. Po skončení každého 28-dňového cyklu máte začať nový "cyklus" pre nasledujúcich 28 dní.

### **Koľko Revlimidu máte užívať**

Pred začatím liečby vám váš lekár povie:

1. Koľko Revlimidu máte užívať
2. Koľko ďalších liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii s liekom Revlimid, máte užívať, ak vôbec nejaké
3. V ktorý deň cyklu užívať aký liek

### **Ako a kedy užívať Revlimid**

1. Kapsuly sa prehltajú celé a najlepšie je ich zapíť vodou.
2. Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte a nerozhádzajte. Ak sa prášok z prasknutej kapsuly Revlimidu dostane do kontaktu s kožou, kožu okamžite a dôkladne umyte mydlom a vodou.
3. Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla.
4. Revlimid máte užívať v plánované dni v približne rovnakom čase.

### **Užívanie tohto lieku**

Pri vyberaní kapsuly z blistra:

1. Zatlačte len na jednu stranu kapsuly a tým ju pretlačte cez fóliu,
2. nepokúšajte sa tlačiť na stred kapsuly, tým by ste ju mohli rozlomiť.

### **Trvanie liečby Revlimidom**

Revlimid sa užíva v liečebných cykloch, z ktorých každý trvá 28 dní (pozri vyššie „Liečebný cyklus“). V liečebných cykloch máte pokračovať, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali.

### **Ak užijete viac Revlimidu, ako máte**

Ak užijete viac Revlimidu ako vám predpísali, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

### **Ak zabudnete užiť Revlimid**

Ak zabudnete užiť Revlimid v obvyklom čase a

- uplynulo menej ako 12 hodín: okamžite užite kapsulu.
- uplynulo viac ako 12 hodín: kapsulu neužívajte. Užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase nasledujúci deň.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Revlimid môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Závažné vedľajšie účinky, ktoré sa môžu objaviť u viac ako 1 z 10 ľudí (veľmi časté)**

Revlimid môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a tiež počet krviniek, ktoré pomáhajú zrážať krv (krvné doštičky), čo môže viesť k poruchám krvácania, ako napríklad krvácanie z nosa a podliatiny. Revlimid môže spôsobovať aj krvné zrazeniny v žilách (trombózu).

Preto musíte **okamžite oznámiť svojmu lekárovi** ak sa u Vás vyskytnú nasledovné príznaky:

- Horúčka, triaška, bolesť hrdla, kašeľ, vredy v ústach alebo akékoľvek iné príznaky infekcie vrátane prejavov v krvi, (sepsa),
- Krvácanie alebo podliatiny bez predošlého zranenia,
- Bolesť na hrudi alebo bolesť nôh,
- Dýchavičnosť.

##### **Ďalšie vedľajšie účinky**

Je dôležité poznamenať, že u malého počtu pacientov sa môžu rozvinúť ďalšie typy nádorov a je možné, že toto riziko sa môže zvýšiť pri liečbe Revlimidom, preto má váš lekár starostlivo posúdiť prínos a riziko pri predpisovaní Revlimidu.

**Veľmi časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Pokles počtu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť málokrvnosť vedúcu k únave a slabosti.
- Zápcha, hnačka, nevoľnosť, sčervenanie kože, vyrážky, vracanie, svalové kŕče, bolesť svalov, bolesť kostí, bolesť kĺbov, únava, generalizovaný opuch vrátane opuchu rúk a nôh.
- Horúčka a príznaky podobné chrípke vrátane horúčky, bolesti svalov, bolesti hlavy, bolesti ucha a zimnice.
- Necitlivosť, pocit brnenia alebo pálenia na koži, bolesti v rukách alebo chodidlách, závrat, triaška, zmeny v pocitoch chuti.
- Bolesť na hrudi šíriaca sa do ramien, krku, čeľuste, chrbta alebo brucha, pocit spotenia a dýchavičnosti, nevoľnosť alebo vracanie, ktoré môžu byť príznaky srdcového infarktu (infarktu myokardu).
- Znížená chuť do jedla.
- Nízka hladina draslíka v krvi.
- Bolesť nôh (ktorá môže byť príznakom trombózy), bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť (ktorá môže byť príznakom krvnej zrazeniny v pľúcach, zvanej pľúcna embólia).
- Infekcie všetkých druhov.
- Infekcia pľúc a horných dýchacích ciest, dýchavičnosť.
- Rozmazané videnie.
- Očný zákal (katarakta).
- Problémy s obličkami.

- Zmeny vedúce k prítomnosti proteínu v krvi, ktoré môžu spôsobiť opuch ciev (vaskulitídu).
- Zvýšenie hladiny cukru v krvi (diabetes).
- Bolesť hlavy.
- Suchá koža.
- Bolesť žalúdka.
- Zmeny nálad, ťažkosti so spánkom.

**Časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Infekcia dutín, ktoré sú v okolí nosa.
- Krvácanie z d'asien, žalúdka alebo čriev.
- Zväčšenie bolesti, veľkosti nádoru alebo začervenania v okolí nádoru.
- Zvýšený tlak krvi alebo pokles tlaku krvi, pomalý, rýchly alebo nepravidelný rytmus srdca.
- Tmavnutie vašej kože.
- Kožný výsev, praskanie kože, šupinatenie kože alebo odlupovanie kože.
- Žihľavka, svrbenie, zvýšené potenie, dehydratácia.
- Bolestivé zapálené ústa, sucho v ústach, ťažkosti s prehĺtaním.
- Pálenie záhy.
- Oveľa vyššia alebo nižšia tvorba moču ako zvyčajne (čo môže byť príznakom zlyhania obličiek), krv v moči.
- Dýchavičnosť najmä v ležiacej polohe (ktorá môže byť príznakom zlyhania srdca).
- Problémy s dosiahnutím erekcie.
- Mozgová porážka, mdloby.
- Svalová slabosť.
- Opuch kĺbov.
- Zmeny hormónov štítnej žľazy v krvi, nízke hladiny vápnika, fosfátu alebo horčíka v krvi.
- Depresia.
- Hluchota.
- Zlé výsledky pečeňových testov.
- Porucha rovnováhy, ťažkosti s pohybom.
- Zvonenie v ušiach (tinnitus).
- Nadbytok železa v tele.
- Smäd.
- Zmätenosť.
- Bolesť zubov.
- Chudnutie.

**Menej časté** vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- Krvácanie v mozgu.
- Problémy s cirkuláciou krvi.
- Strata videnia.
- Strata sexuálnej túžby (libida).
- Vylučovanie veľkého množstva moču s bolesťou v kostiach a slabosťou, ktoré môžu byť príznakmi poruchy obličiek (Fanconiho syndróm).
- Bolesť brucha, nadúvanie, alebo hnačka, ktoré môžu byť príznakmi zápalu hrubého čreva (tzv. kolitída alebo zápal čreva).
- Vylučovanie oveľa väčšieho alebo oveľa menšieho objemu moču ako zvyčajne, čo môže byť príznakom problému s obličkami (tzv. renálna tubulárna nekróza).
- Zmena sfarbenia kože, citlivosť na slnečné svetlo.

- Určité typy kožného nádoru.
- Žihľavka, vyrážky, opuch očí, úst alebo tváre, ťažkosti s dýchaním alebo svrbenie ktoré môžu byť prejavom alergickej reakcie.

**Zriedkavé** vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 1000 osôb):

- Závažná alergická reakcia, ktorá môže začať ako vyrážka v jednej oblasti a rozšíriť sa po celom tele s rozsiahlym úbytkom nepostihnutej kože (Stevensov- Johnsonov syndróm a/alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- Syndróm z rozpadu nádoru – komplikácie látkovej premeny, ktoré sa môžu objaviť počas liečby rakoviny a niekedy aj bez tejto liečby. Tieto komplikácie spôsobujú látky vznikajúce pri rozklade odumierajúcich rakovinových buniek a môžu mať nasledovné príznaky: zmeny v krvi ako vysoká hladina draslíka, fosforu, kyseliny močovej a nízka hladina vápnika, ktoré následne vedú k zmenám činnosti obličiek, srdcového rytmu, záchvatom a niekedy k smrti.

**Neznáme** (frekvenciu z dostupných údajov nie je možné určiť):

- Náhla alebo mierna avšak zhoršujúca sa bolesť v hornej časti žalúdka a/alebo chrbta, ktorá pretrváva niekoľko dní, môže byť spojená s nevoľnosťou, vracaním, horúčkou a rýchlym pulzom. Môžu to byť príznaky zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreasu).
- Štipot, dýchavičnosť alebo suchý kašeľ, ktoré môžu byť príznakmi zápalu tkaniva v pľúcach.
- Žlté sfarbenie kože, sliznice alebo očí (žltacka), bledá stolica, tmavý moč, svrbenie kože, vyrážka, bolesť alebo opuch žalúdka – môžu to byť príznaky poškodenia pečene (poruchy pečene).
- Pozorovali sa zriedkavé prípady poruchy svalov (bolesť svalov, slabosť alebo opuch), ktoré môžu viesť k problémom s obličkami (rabdomyolýza), niektoré z nich súviseli s podaním Revlimidu spolu so statínom (druh liečiva znižujúceho hladinu cholesterolu).
- Ochorenie, ktoré postihuje pokožku, spôsobené zápalom malých krvných ciev spojené s bolesťou v kĺboch a s horúčkou (leukocytoklastická vaskulitída).
- Porušenie steny žalúdka alebo čriev. To môže viesť k veľmi závažnej infekcii. Oznamte svojmu lekárovi, ak máte závažnú bolesť žalúdka, horúčku, napínanie na vracanie, vracanie, krv v stolici alebo zmeny v črevných návykoch.
- Vírusové infekcie vrátane herpes zoster (známy tiež ako „pásový opar“, vírusové ochorenie, ktoré spôsobuje bolestivý kožný výsev s pľuzgiermi) a návrat infekcie hepatitídy B (ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože a očných bielok, tmavohnedé sfarbenie moču, bolesť žalúdka na pravej strane, horúčku a nevoľnosť alebo vracanie).
- Rozšírená vyrážka, vysoká telesná teplota, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, krvné abnormality (eozinofília), zväčšenie lymfatických uzlín a zasiahnutie ďalších telesných orgánov (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek). Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, prestaňte používať lenalidomid a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku starostlivosť. Pozri tiež časť 2.
- Odmietnutie transplantovaných pevných orgánov (napríklad obličky, srdca).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Revlimid

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po „EXP“.  
Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo prejavy nepovolenej manipulácie s balením.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.  
Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Revlimid obsahuje

Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a žltý oxid železitý (E172).
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E171).
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E171) a žltý oxid železitý (E172).
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a žltý oxid železitý (E172).
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171) a indigokarmín (E132)
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a žltý oxid železitý (E172).
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: bezvodá laktóza (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
  - Obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171)
  - Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

### **Ako vyzerá Revlimid a obsah balenia**

Revlimid 2,5 mg tvrdé kapsuly sú modrozeleno/biele s nápisom „REV 2,5 mg“.

Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje jeden alebo tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami. To je spolu 7 alebo 21 kapsúl v každom balení.

Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly sú biele s nápisom „REV 5 mg“.

Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje jeden alebo tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami. To je spolu 7 alebo 21 kapsúl v každom balení.

Revlimid 7,5 mg tvrdé kapsuly sú bledožlto/biele s nápisom „REV 7,5 mg“.

Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami. To je spolu 21 kapsúl v každom balení.

Revlimid 10 mg tvrdé kapsuly sú modrozeleno/bledožlté s nápisom „REV 10 mg“.

Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje jeden alebo tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami. To je spolu 7 alebo 21 kapsúl v každom balení.

Revlimid 15 mg tvrdé kapsuly sú bledomodro/biele s nápisom „REV 15 mg“.

Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje jeden alebo tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami. To je spolu 7 alebo 21 kapsúl v každom balení.

Revlimid 20 mg tvrdé kapsuly sú modrozeleno/bledomodré s nápisom „REV 20 mg“.

Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami. To je spolu 21 kapsúl v každom balení.



Revlimid 25 mg tvrdé kapsuly sú biele s nápisom „REV 25 mg“.  
Kapsuly sú dodávané v baleniach. Každé balenie obsahuje tri blistre, každý blister so siedmimi kapsulami.  
To je spolu 21 kapsúl v každom balení.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holandsko

**Výrobca**

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Veľká Británia

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Veľká Británia

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií:**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.