

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly  
Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly  
Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly  
Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly  
Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly  
Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly  
Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg alebo 25 mg lenalidomidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

### Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je zelené, telo kapsuly je zelené s vytlačenou čiernou značkou 2.5. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 4, dĺžka  $14 \pm 1$  mm.

### Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je modré, telo kapsuly je modré s vytlačenou čiernou značkou 5. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 2, dĺžka  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je hnedé, telo kapsuly je hnedé s vytlačenou bielou značkou 7.5. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 1, dĺžka  $19 \pm 1$  mm.

### Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je zelené, telo kapsuly je hnedé s vytlačenou bielou značkou 10. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 0, dĺžka  $21 \pm 1$  mm.

### Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je hnedé, telo kapsuly je modré s vytlačenou čiernou značkou 15. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 2, dĺžka  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je zelené, telo kapsuly je modré s vytlačenou čiernou značkou 20. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 1, dĺžka  $19 \pm 1$  mm.

#### Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly

Viečko kapsuly je hnedé, telo kapsuly je hnedé s vytlačenou bielou značkou 25. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 0, dĺžka  $21 \pm 1$  mm.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

#### Mnohopočetný myelóm

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

Lenalidomid Krka d.d. ako kombinovaná terapia s dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom (pozri časť 4.2) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

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

#### Myelodysplastický syndróm

Lenalidomid Krka d.d. 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.

#### Folikulárny lymfóm

Lenalidomid Krka d.d. je v kombinácii s rituximabom (protilátka anti-CD20) indikovaný na liečbu dospelých pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom (stupňa 1 – 3a).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

Pre všetky indikácie uvedené nižšie:

- Dávkovanie sa upravuje na základe klinických a laboratórných 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 zväziť 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)

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

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je absolútny počet neutrofilov (ANC) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, a/alebo počet trombocytov < 50 x 10<sup>9</sup>/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 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušenie liečby lenalidomidom do konca cyklu <sup>a</sup>
Návrat na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /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.

#### *Absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil counts, ANC) - neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Prvý pokles na < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Návrat na ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /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 x 10 <sup>9</sup> /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> 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.

Pri hematologickej toxicite sa môže v liečbe lenalidomidom pokračovať v najbližšej vyššej úrovni dávky (až po začiatočnú 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 borteomibom a dexametazónom nasledovaný lenalidomidom a dexametazónom až do progresie ochorenia u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

Začiatočná liečba: lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom

Lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom sa nesmie začať podávať, ak je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  a/alebo počet trombocytov je  $< 50 \times 10^9/l$ .

Odporúčaná začiatočná dávka lenalidomidu je 25 mg jedenkrát denne perorálne v dňoch 1 – 14 každého 21-dňového cyklu, v kombinácii s borteomibom a dexametazónom. Borteomib sa má podávať subkutánnou injekciou (1,3 mg/m<sup>2</sup> plochy telesného povrchu) dvakrát týždenne v dňoch 1, 4, 8 a 11 každého 21-dňového cyklu. Dodatočné informácie o dávke, rozpise a úprave dávky liekov podávaných s lenalidomidom pozri časť 5.1 a zodpovedajúci Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Odporúča sa až osem 21-dňových liečebných cyklov (24 týždňov začiatočnej liečby).

Pokračovacia liečba: Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom až do progresie

Pokračujte s lenalidomidom perorálne 25 mg jedenkrát denne v kombinácii s dexametazónom v dňoch 1 - 21 opakovaných 28-dňových cyklov. S liečbou sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Kroky pri znižovaní dávky

	Lenalidomid <sup>a</sup>
Začiatočná dávka	25 mg
Dávka na úrovni -1	20 mg
Dávka na úrovni -2	15 mg
Dávka na úrovni -3	10 mg
Dávka na úrovni -4	5 mg
Dávka na úrovni -5	2,5 mg

<sup>a</sup> Znižovanie dávok všetkých liekov môže prebiehať nezávisle

Trombocytopenia

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

#### Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vráti sa na $\geq 1 \times 10^9/l$ a ako prejav toxicity je prítomná len neutropénia Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a sú prítomné aj iné na dávke závislé prejavy hematologickej toxicity	Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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 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 akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte colony Stimulating Factor*, G-CSF) a udržiajte dávku lenalidomidu

#### Trombocytopenia

Trombocyty	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Návrat na $\geq 25 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom a melfalánom 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.

#### Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
---------	--------------------------------

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 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.

#### Udržiavacia terapia lenalidomidom u pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek (autologous stem cell transplantation, ASCT)

Udržiavacia terapia lenalidomidom má začať po primeranom obnovení krvného obrazu po predchádzajúcej ASCT bez príznakov progresie. Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ , a/alebo počet trombocytov  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### 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)
Nedávkovat' 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 $< 30 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

#### Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia

Keď ANC	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 akekoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte colony Stimulating Factor, G-CSF*) a udržiajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

#### 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

#### Trombocytopénia

Trombocyty	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 30 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom 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. Nedávkať v množstve menšom ako 5 mg jedenkrát denne.

#### Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 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 (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nedávkovat' v množstve menšom ako 5 mg 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.

#### Myelodysplastický syndróm (myelodysplastic syndromes, MDS)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  a/alebo ak je počet trombocytov  $< 25 \times 10^9/l$ .

#### *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 $< 25 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ aspoň 2-krát- v priebehu $\geq 7$ dní alebo keď sa počet trombocytov upraví kedykoľvek na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

#### *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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.

#### Folikulárny lymfóm (follicular lymphoma, FL)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC < 1 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10<sup>9</sup>/l, pokiaľ tieto neboli spôsobené sekundárne infiltráciou lymfómu do kostnej drene.

#### Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatočná dávka lenalidomidu je 20 mg jedenkrát denne perorálne 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu až 12 cyklov liečby. Odporúčaná začiatočná dávka rituximabu je 375 mg/m<sup>2</sup> intravenózne (i.v.) každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého 28-dňového cyklu v cykloch 2. až 5.

#### Kroky pri znižovaní dávky

Začiatočná dávka	20 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	15 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -2	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -3	5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní

Informácie o úprave dávky kvôli toxicite rituximabu, pozri zodpovedajúci Súhrn charakteristických vlastností lieku.

#### Trombocytopenia

Keď trombocyty Klesnú na < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Odporúčaný postup Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa nad ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -3

#### Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia

Keď ANC Klesnú pod < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l počas najmenej 7 dní alebo klesnú pod < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l s pridruženou horúčkou (telesná teplota ≥ 38,5 °C) alebo klesnú pod < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Odporúčaný postup <sup>a</sup> Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)

Pre každý nasledujúci pokles pod $1,0 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 7 dní alebo pokles pod $< 1,0 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) alebo pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom 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 -2, -3). <b>Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -3</b>

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

#### *Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)*

Všetkým pacientom sa má počas prvého týždňa prvého cyklu alebo dlhšie, ak je to klinicky indikované, podávať profylaxia TLS (alopurinol, rasburikáza alebo ekvivalentná liečba podľa ústavných odporúčaní) a majú byť dostatočne hydratovaní (perorálne). Za účelom monitorovania TLS sa má pacientom počas prvého cyklu každý týždeň a podľa klinickej indikácie vyšetriť biochemický panel.

V liečbe lenalidomidom možno pokračovať (udržiavacia dávka) u pacientov s laboratórne potvrdeným TLS alebo klinickými znakmi TLS 1. stupňa alebo je možné, na základe uváženia lekára, znížiť dávku o jednu úroveň a pokračovať v liečbe lenalidomidom. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti. Terapia rasburikázou môže byť potrebná k zníženiu hyperurikémie.

Hospitalizácia pacienta je na základe uváženia lekára.

U pacientov s klinickými znakmi TLS 2. až 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite biochemický panel týždenne alebo podľa klinickej indikácie. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti.

Terapia rasburikázou a hospitalizácia je na základe uváženia lekára. Ak TLS dosiahne stupeň 0, znovu obnovte podanie lenalidomidu v dávke o jeden level nižšej alebo na základe uváženia lekára (pozri časť 4.4).

#### *Reakcia vzplanutia tumoru*

Na základe uváženia lekára sa v liečbe lenalidomidom u pacientov s reakciou vzplanutia tumoru (*tumour flare reaction*, TFR) 1. alebo 2. stupňa môže pokračovať bez prerušenia alebo úpravy dávkovania. Podľa uváženia lekára môže byť podávaná terapia protizápalovými nesteroidnými liekmi (*non-steroidal antiinflammatory drugs*, NSAID), kortikosteroidmi v obmedzenej dobe a/alebo opioidnými analgetikami. U pacientov s TFR 3. alebo 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a začinite terapiu NSAID, kortikosteroidmi alebo opioidnými analgetikami. Keď TFR klesne na  $\leq 1$ . stupeň, znovu obnovte liečbu lenalidomidom v rovnakej dávke po zbytok cyklu. Pacienti môžu byť liečení symptomaticky podľa odporúčaní 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 kožnej vyrážke 2. alebo 3. stupňa. Lenalidomid sa musí vysadiť pri angioedéme, anafylaktickej reakcii, 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 eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) a po vysadení kvôli týmto reakciám sa nemá liečba opäť znovu obnoviť.

#### Osobitné populácie

##### *Pediatrická populácia*

Lenalidomid 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 a u pacientov s myelodysplastickým syndrómom vo veku do 95 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.

##### *Folikulárny lymfóm*

U pacientov s folikulárnym lymfómom liečených kombináciou lenalidomidu s rituximabom bola frekvencia nežiaducich udalostí podobná u pacientov vo veku 65 rokov a viac v porovnaní s pacientami vo veku pod 65 rokov. Nebol pozorovaný žiadny celkový rozdiel v účinnosti u oboch vekových sledovaných skupín.

#### 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 folikulárnym lymfómom 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 3 s konečným štádiom ochorenia obličiek (*End Stage Renal Disease*, ESRD) (CLcr <30 ml/min, vyžadujúcich dialýzu).

#### Mnohopočetný myelóm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky
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) Konečné štádium ochorenia obličiek ( <i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne <sup>2</sup> 15 mg každý druhý deň 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)

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)

\* 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.

#### Folikulárny lymfóm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (30 CLcr < 60 ml/min)	10 mg jedenkrát denne <sup>1,2</sup>
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Nie sú dostupné údaje <sup>3</sup>
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	Nie sú dostupné údaje <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ak pacient terapiu toleruje, dávka môže byť po 2 cykloch zvýšená na 15 mg jedenkrát denne.

<sup>2</sup> V prípade znižovania dávky kvôli 3. alebo 4. stupňu neutropénie alebo trombocytopenie alebo 3. alebo 4. stupňu inej toxicity, ktorá sa prisudzuje lenalidomidu u pacientov užívajúcich začiatkovú dávku 10 mg, nepodávajte dávku nižšiu ako 5 mg každý druhý deň alebo 2,5 mg jedenkrát denne.

<sup>3</sup> Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD boli zo štúdie vylúčení

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 použitie.

Kapsuly Lenalidomid Krka d.d. sa majú užívať perorálne približne v rovnaký čas v plánované dni. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani hrýzť (pozri časť 6.6). Kapsuly sa majú prehĺtať celé, najlepšie je ich zapíť vodou. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kapsuly lenalidomidu sa nesmú pretláčať cez fóliu blistra, pretože to môže kapsulu poškodiť. Kapsula sa má vybrať z balenia odlúpnutím fólie z jednej oddelenej bunky blistra.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť 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**

**Keď sa lenalidomid podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby je potrebné prečítať si príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.**

#### 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 nevyklučuje 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 aspoň počas 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a aspoň 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 antikoncepcné 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 aspoň 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 aspoň 7 dní po prerušení dávky a/alebo ukončení liečby.
- Porozumeli tomu, že pacient má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára, ak jeho partnerka otehotnie, pokiaľ užíva lenalidomid alebo krátko po tom, ako prestal užívať lenalidomid, 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 aspoň niektorú z účinných metód antikoncepcie aspoň počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a aspoň počas 4 týždňov po liečbe lenalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazala 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 rozbormi 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 a myelodysplastickým syndrómom 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 lekársnym 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 predpisania.

#### 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 lekársnym dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby lenalidomidom tehotná.

#### Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekársnym dohľadom sa má opakovať aspoň každé 4 týždne, vrátane aspoň 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 nepoužívané kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a aspoň 7 dní po ukončení užívania lenalidomidu.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 6.6).

#### 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 lekárskej dohľadom. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže predpísať liek na jednom lekárskom predpise na trvanie liečby maximálne 4 týždne podľa schválených indikačných dávkovacích režimov (pozri časť 4.2) a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na trvanie liečby 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 trombózy – 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 trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie). Riziko venózne tromboembólie bolo v menšej miere pozorované pri lenalidomide v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

U pacientov s mnohopočetným myelómom a myelodysplastickým syndrómom bola monoterapia lenalidomidom spojená s nižším rizikom venózne tromboembólie (hlavne trombózy 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 arteriálnej tromboembólie 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 trombózy – 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.

#### Pľúcna hypertenzia

U pacientov liečených lenalidomidom boli hlásené prípady pľúcnej hypertenzie, niektoré fatálne. Pred zahájením liečby a počas liečby lenalidomidom sa má zdravotný stav pacientov zhodnotiť pre prejavy a príznaky základného kardiopulmonálneho ochorenia.

#### 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 cypenií. U pacientov s folikulárnym lymfómom má byť týždenné sledovanie po dobu prvých 3 týždňov 1. cyklu (28 dní), každé dva týždne po dobu 2. až 4. cyklu a potom na začiatku každého ďalšieho cyklu. Môže byť potrebné prerušenie a/alebo 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, liečeni 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 bortezomibom a dexametazónom

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v nízkej frekvencii v ramene s lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (RVd) v porovnaní s ramenom Rd s komparátorom (2,7 % oproti 5,9 %) v štúdiu SWOG S0777. Febrilná neutropénia stupňa 4 bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramene RVd a v ramene Rd (0,0 % oproti 0,4 %). Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite nahlásili febrilné epizódy; môže byť potrebné liečbu prerušiť a/alebo redukovat dávku (pozri časť 4.2).

Trombocytopenia stupňa 3 a 4 sa pozorovala vo vyššej frekvencii v ramene RVd v porovnaní s ramenom Rd s komparátorom (17,2 % oproti 9,4 %).

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 dexametazónom 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).

Trombocytopénia 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).

#### 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 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 trombocytopénie 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 trombocytopénie 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).

#### Folikulárny lymfóm

U pacientov s folikulárnym lymfómom je kombinácia lenalidomidu a rituximabu spájaná s vyššou incidenciou neutropénie 3. alebo 4. stupňa v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom/rituximabom. Febrilná neutropénia a trombocytopénia 3. alebo 4. stupeň boli pozorované častejšie v skupine s lenalidomidom/rituximabom (pozri časť 4.8).

#### Poruchy činnosti štítnej žľazy

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

#### Periférna neuropatia

Lenalidomid je štruktúralne príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie. Pri liečbe novo diagnostikovaného mnohopočetného myelómu lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom alebo melfalánom a prednizónom alebo lenalidomidom v monoterapii alebo pri dlhodobom použití lenalidomidu sa nepozorovalo žiadne zvýšenie periférnej neuropatie.

Kombinácia lenalidomidu s intravenóznym bortezomibom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou frekvenciou periférnej neuropatie. Frekvencia bola nižšia, ak sa bortezomib podával subkutánne. Dodatočné informácie pozri v časti 4.8 a SPC bortezomibu.

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

Keďže má lenalidomid antineoplastický účinok, môžu sa vyskytnúť komplikácie spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS). Hlásili sa prípady TLS a reakcie vzplanutia tumoru (*tumour flare reaction*, TFR) vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). 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 opatnosť. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať, špeciálne počas prvého cyklu alebo počas zvyšovania dávky a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

#### Folikulárny lymfóm

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR. Vzplanutie tumoru môže napodobňovať PD. Pacienti, ktorí mali 1. a 2. stupeň TFR, boli liečení kortikosteroidmi, NSAID a/alebo opioidnými analgetikami v rámci symptomatickej liečby TFR. Rozhodnutie použiť terapeutické opatrenia pri TFR má byť urobené po starostlivom vyhodnotení klinického stavu individuálneho pacienta (pozri časti 4.2 a 4.8).

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR. Navyše k týždenným kontrolám biochemického panelu majú byť pacienti v prvom cykle alebo dlhšie, podľa klinickej indikácie, dostatočne hydratovaní a užívať profylaxiu TLS (pozri časti 4.2 a 4.8).

#### Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

U pacientov liečených lenalidomidom boli hlásené prípady alergických reakcií vrátane angioedému, anafylaktickej reakcie a závažných kožných reakcií vrátane SJS, TEN a DRESS (pozri časť 4.8). Predpisujúci lekári majú pacientov informovať o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a povedať im, aby v prípade rozvoja týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Podávanie lenalidomidu sa musí ukončiť pri výskyte angioedému, anafylaktickej reakcie, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na SJS, TEN alebo DRESS a nesmie sa obnoviť po ukončení liečby kvôli týmto reakciám. Je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby lenalidomidom v prípade inej formy kožnej reakcie v závislosti od jej závažnosti. Pacienti, u ktorých sa objavila v minulosti alergická reakcia pri liečbe talidomidom, sa majú starostlivo sledovať, pretože v literatúre bola popísaná možná skřížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom. Pacienti s anamnézou závažného kožného výsevu v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom.

#### 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 novo diagnostikovaným 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).

U pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali lenalidomid s bortezomibom a dexametazónom, bola intenzita výskytu hematologickej SPM 0,00 – 0,16 na 100 osoborokov a intenzita výskytu solídnych tumorov SPM 0,21 – 1,04 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 lenalidomidu v tomto nastavení.

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

#### Druhé primárne malignity u folikulárneho lymfómu

V štúdiách u pacientov s relabovaným/refraktérnym iNHL vrátane folikulárneho lymfómu nebolo pozorované zvýšené riziko SPM v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou s placebo/rituximabom. Hematologické SPM sa u AML objavili v skupine s lenalidomidom/rituximabom u 0,29 na 100 osoborokov v porovnaní s 0,29 na 100 osoborokov u pacientov užívajúcich placebo/rituximab. Frekvencia výskytu SPM hematologických a solídnych tumorov (okrem nemelanómových rakovín kože) bola 0,87 na 100 osoborokov v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 1,17 na 100 osoborokov u pacientov užívajúcich placebo/rituximab s mediánom sledovania 30,59 mesiacov (rozmedzie 0,6 až 50,9 mesiacov).

Identifikovaným rizikom sú nemelanómové kožné nádory, ktoré zahŕňajú skvamózne karcinómy kože alebo bazocelulárne karcinómy.

Lekári majú u pacientov sledovať vývoj SPM. Pri zvažovaní liečby lenalidomidom by mali byť zohľadnené oba faktory, potenciálny benefit lenalidomidu aj riziko SPM.

#### 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 pečeneových enzýmov a možno liečba antibiotikami.

Zvýšené hodnoty pečeneových 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 neutropéni



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.

#### Reaktivácie vírusu

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 protívírusovú 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 protívírusovú 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.

#### Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

V súvislosti s lenalidomidom boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) vrátane smrteľných prípadov. PML bola hlásená niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po začatí liečby lenalidomidom. Prípady boli všeobecne hlásené u pacientov, ktorí súbežne užívali dexametazón alebo ktorí predtým absolvovali liečbu inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári majú sledovať pacientov v pravidelných intervaloch a majú zvážiť PML pri diferenciálnej diagnostike u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými symptómami, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo symptómami. Pacientov je tiež potrebné upozorniť, aby informovali svojho partnera alebo opatrovateľov o svojej liečbe, pretože môžu spozorovať príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

Hodnotenie PML má byť založené na neurologickom vyšetrení, zobrazení mozgu magnetickou rezonanciou a analýze cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (*polymerase chain reaction*, PCR) alebo biopsiou mozgu s testovaním na JCV.

Negatívna PCR na prítomnosť JCV nevylučuje PML. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné vyšetrenie a hodnotenie.

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie užívanie lieku musí byť pozastavené až do vylúčenia PML. Ak sa potvrdí PML, lenalidomid sa musí natrvalo vysadiť.

#### Pacienti s novo diagnostikovaným 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  $\geq$  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  $\geq$  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 jednotlivej dávky 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/Antikoncepcia 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 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 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 ľudského mlieka. Preto má byť dojčenie počas liečby lenalidomidom ukončené.

## 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 Oplyvnenie 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 štúdií 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 štúdií 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:

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

Nežiaduce účinky pozorované v štúdií 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 štúdií 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 bortezomibom a dexametazónom

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa v štúdií SWOG S0777 pozorovali častejšie ( $\geq 5\%$ ) pri lenalidomide v kombinácii s bortezomibom podávaným intravenózne a dexametazónom než pri lenalidomide v kombinácii s dexametazónom boli:

- hypotenzia (6,5 %), pľúcna infekcia (7,5 %), dehydratácia (5,0 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pri lenalidomide v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom pozorovali častejšie, ako pri lenalidomide v kombinácii s dexameazónom boli: únava (73,7 %), periférna neuropatia (71,8 %), trombocytopenia (57,6 %), zápcha (56,1 %), hypokalcémia (50,0 %).

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:

- pneumónia (9,8 %)
- 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 3 kontrolovaných placebom, bolo 353 pacientov s mnohopočetným myelómom vystavených kombinácii lenalidomidu/dexametazónu a 351 kombinácii placeba/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 2 a jednej štúdie fázy 3 (pozri časť 5.1). V štúdií fázy 2 všetci 148 pacienti dostávali liečbu lenalidomidom. V štúdií fázy 3 dostávalo 69 pacientov 5 mg

lenalidomidu, 69 pacientov 10 mg lenalidomidu a 67 pacientov dostávalo placebo v priebehu dvojito zaslepanej 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 štúdiu fázy 3, 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 %).

#### Folikulárny lymfóm

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu v kombinácii s rituximabom u pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom je založený na údajoch od 294 pacientov z randomizovanej, kontrolovanej štúdie NHL-007 fázy 3. Navyše sú v tabuľke 4 zahrnuté nežiaduce reakcie z podpornej štúdie NHL-008.

Závažné nežiaduce reakcie pozorované najčastejšie v štúdiu NHL-007 (s rozdielom najmenej 1 percentového bodu) v skupine liečenej lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou liečenou placebo/rituximabom boli:

- Febrilná neutropénia (2,7 %)
- Pľúcna embólia (2,7 %)
- Pneumónia (2,7 %).

Závažné nežiaduce reakcie pozorované v štúdiu NHL-007 častejšie v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou s placebo/rituximabom (s najmenej o 2 % vyššou frekvenciou medzi skupinami) boli neutropénia (58,2 %), hnačka (30,8 %), leukopénia (28,8 %), zápcha (21,9 %), kašeľ (21,9 %) a únava (21,9 %).

#### 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), 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 placebo 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>  <b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b> <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia <sup>◊,a</sup> , infekcia horných dýchacích ciest, neutropenická infekcia, bronchitída <sup>◊</sup> , chrípka <sup>◊</sup> , gastroenteritída <sup>◊</sup> , sínusitída, nazofaryngitída, nádcha  <u>Časté</u> Infekcia <sup>◊</sup> , infekcia močových ciest <sup>◊,*</sup> , infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia <sup>◊</sup>  <u>Časté</u> Myelodysplastický syndróm <sup>◊,*</sup>  <u>Veľmi časté</u> Neutropénia <sup>^,◊</sup> , febrilná neutropénia <sup>^,◊</sup> , trombocytopenia <sup>^,◊</sup> , anémia, leukopénia <sup>◊</sup> , lymfopénia	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia <sup>◊,a</sup> , neutropenická infekcia  <u>Časté</u> Sepsa <sup>◊,b</sup> , bakterémia, pľúcna infekcia <sup>◊</sup> , bakteriálna infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída <sup>◊</sup> , chrípka <sup>◊</sup> , gastroenteritída <sup>◊</sup> , herpes zoster <sup>◊</sup> , infekcia <sup>◊</sup>  <u>Veľmi časté</u> Neutropénia <sup>^,◊</sup> , febrilná neutropénia <sup>^,◊</sup> , trombocytopenia <sup>^,◊</sup> , anémia, leukopénia <sup>◊</sup> , lymfopénia  <u>Časté</u> Pancytopenia <sup>◊</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Hypokalémia	<u>Časté</u> Hypokalémia, dehydratácia
<b>Poruchy nervového systému</b>  <b>Poruchy ciev</b>	<u>Veľmi časté</u> Parestézia  <u>Časté</u> Periférna neuropatia <sup>c</sup>  <u>Časté</u> Pľúcna embólia <sup>◊,*</sup>	<u>Časté</u> Bolesť hlavy  <u>Časté</u> Hlboká žilová trombóza <sup>^,◊,d</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Kašeľ  <u>Časté</u> Dyspnoe <sup>◊</sup> , rinorea	<u>Časté</u> 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	<u>Časté</u> Hnačka, vracanie, nauzea
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Veľmi časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyrážky, suchá koža	<u>Časté</u> 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	<u>Časté</u> Únava, asténia

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

<sup>\*</sup> Týka sa len vážnych nežiaducich účinkov lieku

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

<sup>a</sup> „Pneumónia“ kombinovaný termín pre skupinu vedľajších účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bronchopneumónia, lobálna pneumónia, pneumónia spôsobená Pneumocystis jiroveci, pneumónia, pneumónia spôsobená klebsiélou, pneumónia spôsobená legionelou, pneumónia spôsobená mycoplasomou, pneumónia spôsobená pneumokokom, pneumónia spôsobená streptokokom, vírusová pneumónia, pľúcne 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 žilová 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 bortezomibom a dexametazónom, dexametazónom, alebo 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>0,00</sup>, infekcie horných dýchacích ciest, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>0</sup>, nazofaryngitída, faryngitída, bronchitída<sup>0</sup>, rinitída</p> <p><u>Časté</u> Sepsa<sup>0,00</sup>, pľúcna infekcia<sup>00</sup>, infekcia močového traktu<sup>00</sup>, sinusitída<sup>0</sup></p>	<p><u>Časté</u> Pneumónia<sup>0,00</sup>, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>0</sup>, celulitída<sup>0</sup>, sepsa<sup>0,00</sup>, pľúcna infekcia<sup>00</sup>, bronchitída<sup>0</sup>, infekcia respiračného traktu<sup>00</sup>, infekcia močového traktu<sup>00</sup>, enterokolitické infekcie</p>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	<p><u>Menej časté</u> Bazocelulárny karcinóm<sup>^,0</sup>, spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,0,*</sup></p>	<p><u>Časté</u> Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, Spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,0,**</sup></p> <p><u>Menej časté</u> T-bunková akútna leukémia, bazocelulárny karcinóm<sup>^,0</sup>, syndróm z rozpadu nádoru</p>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia<sup>^,0,00</sup>, trombocytopenia<sup>^,0,00</sup>, anémia<sup>0</sup>, hemoragická porucha<sup>^</sup>, leukopénia, lymfopénia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia<sup>^,0</sup>, pancytopenia<sup>0</sup></p> <p><u>Menej časté</u> Hemolýza, autoimunitná hemolytická anémia, hemolytická anémia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia<sup>^,0,00</sup>, trombocytopenia<sup>^,0,00</sup>, anémia<sup>0</sup>, leukopénia, lymfopénia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia<sup>^,0</sup>, pancytopenia<sup>0</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>0,00</sup>, hyperglykémia, hypoglykémia, hypokalciémia<sup>0</sup>, hyponatriémia<sup>0</sup>, dehydratácia<sup>00</sup>, znížená chuť do jedla<sup>00</sup>, zníženie telesnej hmotnosti</p> <p><u>Časté</u> Hypomagneziémia, hyperurikémia, hyperkalciémia<sup>+</sup></p>	<p><u>Časté</u> Hypokaliémia<sup>0,00</sup>, hyperglykémia, hypokalciémia<sup>0</sup>, diabetes melitus<sup>0</sup>, hypofosfatémia, hyponatriémia<sup>0</sup>, hyperurikémia, dna, dehydratácia<sup>00</sup>, znížená chuť do jedla<sup>00</sup>, zníženie telesnej hmotnosti</p>

<b>Psychické poruchy</b>	<u>Veľmi časté</u> Depresia, nespavosť  <u>Menej časté</u> Strata libida	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia <sup>oo</sup> , parestézia, závrat <sup>oo</sup> , tremor, dysgeúzia, bolesť hlavy  <u>Časté</u> Ataxia, porucha rovnováhy, synkopa <sup>oo</sup> , neuralgia, dyzestézia	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia <sup>oo</sup>  <u>Časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda <sup>o</sup> , závrat <sup>oo</sup> , synkopa <sup>oo</sup> , neuralgia  <u>Menej časté</u> Intrakraniálne krvácanie, tranzientná ischemická porucha, cerebrálna ischemia <u>Časté</u> Katarakta
<b>Poruchy oka</b>	<u>Veľmi časté</u> Katarakta, rozmazané videnie  <u>Časté</u> Znížená ostrosť videnia	<u>Menej časté</u> Slepota
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<u>Časté</u> Hluchota (vrátane hypoakúzie), tinnitus	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<u>Časté</u> Atriálna fibrilácia <sup>o,oo</sup> , bradykardia  <u>Menej časté</u> Arytmia, predĺženie QT intervalu, atriálny flutter, ventrikulárne extrasystoly	<u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho) <sup>o</sup> , atriálna fibrilácia <sup>o,oo</sup> , kongestívne zlyhanie srdca <sup>o</sup> , tachykardia, zlyhanie srdca <sup>o,oo</sup> , ischemia myokardu <sup>o</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody <sup>^</sup> , predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia <sup>^,o,oo</sup> , hypotenzia <sup>oo</sup>  <u>Časté</u> Hypertenzia, ekchymóza <sup>^</sup>	<u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody <sup>^</sup> , predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia <sup>^,o,oo</sup>  <u>Časté</u> Vaskulitída, hypotenzia <sup>oo</sup> , hypertenzia  <u>Menej časté</u> Ischemia, periférna ischemia, trombóza intrakraniálneho venózneho sinusu

<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe <sup>0,00</sup> , epistaxa <sup>^</sup> , kašeľ  <u>Časté</u> Dysfónia	<u>Časté</u> Respiračná tieseň <sup>0</sup> , dyspnoe <sup>0,00</sup> , pleuritická bolesť <sup>00</sup> , hypoxia <sup>00</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Veľmi časté</u> Hnačka <sup>0,00</sup> , zápcha <sup>0</sup> , bolesť brucha <sup>0,00</sup> , nauzea, vracanie <sup>00</sup> , dyspepsia, sucho v ústach, stomatitída  <u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania, hemoroidálneho krvácania, krvácania z peptického vredu a gingiválneho krvácania) <sup>^ 00</sup> , dysfágia  <u>Menej časté</u> Kolitída, zápal céka	<u>Časté</u> gastrointestinálne krvácanie <sup>^ 0,00</sup> , obštrukcia tenkého čreva <sup>00</sup> , hnačka <sup>0,00</sup> , zápcha <sup>0</sup> , bolesť brucha <sup>0,00</sup> , nauzea, vracanie <sup>00</sup> ,
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy  <u>Časté</u> Hepatocelulárne poškodenie <sup>00</sup> , zvýšené hodnoty pečeneových testov <sup>0</sup> , hyperbilirubinémia  <u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene <sup>^</sup>	<u>Časté</u> Cholestáza <sup>0</sup> , hepatotoxicita, hepatocelulárne poškodenie <sup>00</sup> , zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšené hodnoty pečeneových testov <sup>0</sup>  <u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene <sup>^</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Výsev <sup>00</sup> , pruritus  <u>Časté</u> Urtikária, hyperhidróza, suchá koža, hyperpigmentácia kože, ekzém, erytém  <u>Menej časté</u> Liekový výsev eozinofiliou a systémovými príznakmi <sup>00</sup> , Zmena sfarbenia kože, fotosenzitívna reakcia	<u>Časté</u> Výsev <sup>00</sup>  <u>Menej časté</u> Liekový výsev eozinofiliou a systémovými príznakmi <sup>00</sup>

<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Svalová slabosť<sup>◊◊</sup>, svalové kŕče, bolesť v kostiach<sup>◊</sup>, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta<sup>◊,◊◊</sup>, bolesť v končatinách, myalgia, artralgia<sup>◊</sup>)</p> <p><u>Časté</u> Edém kĺbov</p> <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>Časté</u> Svalová slabosť<sup>◊◊</sup>, 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> <p><u>Menej časté</u> Renálna tubulárna nekróza</p>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		
<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<sup>◊,◊◊</sup>, letargia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť<sup>◊,◊◊</sup></p> <p><u>Časté</u> Periférny edém, pyrexia<sup>◊,◊◊</sup>, asténia</p>
<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3. - 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi</p> <p><u>Časté</u> Zvýšený C-reaktívny proteín</p>	
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	<p><u>Časté</u> Pády, kontúzia<sup>^</sup></p>	

◊◊Nežiaduce reakcie hlásené ako závažné v klinických skúšaníach u pacientov s NDMM, ktorí dostávali lenalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

^Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

◊ 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

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

\*\* Spinoceleulárny karcinóm kože bol hlásený v klinických štúdiách u pacientov s novo diagnostikovaným 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.

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

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. - 4. stupňa/Frekvencia
<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> , leukopénia	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia <sup>^,◊</sup> , neutropénia <sup>^,◊</sup> , leukopénia  <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>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		<u>Časté</u> Akútne 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 žíl 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 štúdií fázy 3 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 štúdií fázy 3 sú zahrnuté do SPC pre EU. Pre tieto nežiaduce reakcie bola urobená dodatočná kontrola frekvencie nežiaducich reakcií pozorovaných v štúdií fázy 2 a ak frekvencia nežiaducich reakcií v štúdií fázy 2 bola vyššia ako v štúdií fázy 3 reakcia bola zahrnutá do SPC s frekvenciou, s akou sa vyskytovala v štúdií fázy 2.

# Algoritmus aplikovaný pre myelodysplastický syndróm:

- Štúdia fázy 3 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)
  - o Všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 5\%$  osôb s lenalidomidom a s minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
  - o 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
  - o Všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
- Štúdia fázy 2 s myelodysplastickým syndrómom

- o všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u  $\geq 5\%$  osôb liečených lenalidomidom,
- o všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u 1 % osôb liečených lenalidomidom
- o všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u 1 % osôb liečených lenalidomidom

Tabuľkový prehľad kombinovanej terapie FL

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov zhromaždených v priebehu hlavných štúdií (NHL-007 a NHL008) využívajúcich lenalidomid v kombinácii s rituximabom u pacientov s folikulárnym lymfómom.

**Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s folikulárnym lymfómom liečených lenalidomidom v kombinácii s rituximabom**

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. - 4. stupňa/Frekvencia
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Veľmi časté</u> Infekcia horných dýchacích ciest <u>Časté</u> Pneumónia <sup>◊</sup> , chrípka, bronchitída, sinusitída, infekcia močového traktu	<u>Časté</u> Pneumónia <sup>◊</sup> , sepsa <sup>◊</sup> , pľúcna infekcia, bronchitída, gastroenteritída, sinusitída, infekcia močového traktu, celulitída (flegmóna) <sup>◊</sup>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b> <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Vzplanutie tumoru <sup>^</sup> <u>Časté</u> Skvamocelulárny karcinóm kože <sup>◊,^,+</sup> <u>Veľmi časté</u> Neutropénia <sup>^,◊</sup> , anémia <sup>◊</sup> , trombocytopénia <sup>^</sup> , leukopénia <sup>**</sup> Lymfopénia <sup>***</sup>	<u>Časté</u> Bazocelulárny karcinóm <sup>^,◊</sup> <u>Veľmi časté</u> Neutropénia <sup>^,◊</sup> <u>Časté</u> Anémia <sup>◊</sup> , trombocytopénia <sup>^</sup> , febrilná neutropénia <sup>◊</sup> , pancytopénia, leukopénia <sup>**</sup> , lymfopénia <sup>***</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, hypokaliémia <u>Časté</u> Hypofosfatémia, dehydratácia	<u>Časté</u> Dehydratácia, hyperkalcémia <sup>◊</sup> , hypokaliémia, hypofosfatémia, hyperurikémia
<b>Psychické poruchy</b>	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť	
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Bolesť hlavy, závrat <u>Časté</u> Periférna senzoričná neuropatia, dysgeúzia	<u>Časté</u> Synkopa
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<u>Menej časté</u> Arytmia <sup>◊</sup>	
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Hypotenzia	<u>Časté</u> Pľúcna embólia <sup>^,◊</sup> , hypotenzia

<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe <sup>o</sup> , kašeľ,	<u>Časté</u> Dyspnoe <sup>o</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Časté</u> Orofaryngeálna bolesť, dysfónia <u>Veľmi časté</u> Bolesť brucha <sup>o</sup> , hnačka, zápcha, nevoľnosť, zvracanie, dyspepsia <u>Časté</u> Bolesť hornej časti brucha, stomatitída, sucho v ústach	<u>Časté</u> Bolesť brucha <sup>o</sup> , hnačka, zápcha, stomatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyrážka*, svrbenie <u>Časté</u> Suchá koža, nočné potenie, erytém	<u>Časté</u> Vyrážka*, svrbenie
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesť chrbta, bolesť kĺbov <u>Časté</u> Bolesť v končatinách, svalová slabosť, bolesť kostí a svalov, bolesť svalov, bolesť krku	<u>Časté</u> Svalová slabosť, bolesť krku
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		<u>Časté</u> Akútne poškodenie obličiek <sup>o</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Horúčka, vyčerpanosť, asténia, periférny edém <u>Časté</u> Malátnosť, zimnica	<u>Časté</u> Vyčerpanosť, asténia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy <u>Časté</u> Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie bilirubínu v krvi	

<sup>o</sup>pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich účinkov

Algoritmus aplikovaný pre folikulárny lymfóm:

Kontrolované skúšanie – fáza 3:

- NHL-007 nežiaduce reakcie- všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u  $\geq 5,0$  % osôb v skupine s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 2,0 % vyššou frekvenciou (%) v ramene s Len v porovnaní s kontrolnou skupinou - (populácia pre hodnotenie bezpečnosti)
- NHL-007 nežiaduce reakcie 3./4. stupňa- všetky nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou u minimálne 1,0 % osôb v ramene s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 1,0 % vyššou frekvenciou v ramene s Len v porovnaní s kontrolnou skupinou - (populácia pre hodnotenie bezpečnosti)
- NHL-007 závažné nežiaduce reakcie- všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u minimálne 1,0 % osôb v ramene s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 1,0 % vyššou frekvenciou v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s kontrolnou skupinou - (populácia pre hodnotenie bezpečnosti)



FL štúdia s jednou skupinou – skúšanie fázy 3:

- NHL-008 nežiaduce reakcie - všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u  $\geq 5,0$  % osôb
- NHL-008 nežiaduce reakcie 3./4. stupňa - všetky nežiaduce udalosti 3./4. stupňa súvisiace s liečbou u  $\geq 1,0$  % osôb
- NHL-008 závažné nežiaduce reakcie - všetky závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou hlásené u  $\geq 1,0$  % osôb

Ø Nežiaduce udalosti hlásené ako závažné u klinických skúšaní s folikulárnym lymfómom

+ Týka sa len závažných nežiaducich reakcií

\*Vyrážka zahŕňa prednostné názvy vyrážka a makulopapulárna vyrážka

\*\*Leukopénia zahŕňa prednostné názvy leukopénia a znížený počet bielych krviniek

\*\*\*Lymfopénia zahŕňa prednostné názvy lymfopénia a znížený počet lymfocytov

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**

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3. - 4. stupňa/Frekvencia
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B <u>Zriedkavé</u> Syndróm z rozpadu nádoru
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Neznáme</u> Získaná hemofília	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia^  <u>Neznáme</u> Odmietnutie transplantovaných pevných orgánov	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia^
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<u>Časté</u> Hypertyreóza	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Menej časté</u> Pľúcna hypertenzia	<u>Zriedkavé</u> Pľúcna hypertenzia  <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>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		<u>Menej časté</u> Angioedém  <u>Zriedkavé</u> Stevensov-Johnsonov syndróm^, toxická epidermálna nekrolýza^  <u>Neznáme</u> Leukocytoklastická vaskulitída, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami^

^Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

##### Teratogenicita

Lenalidomid je štruktúrne 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 placebo (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 placebo 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 bortezomibom a dexametazónom.

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v ramene RVd v menšom rozsahu ako v ramene Rd s komparátorom (2,7 % oproti 5,9 %) v štúdií SWOG S0777. Febrilná neutropénia stupňa 4 bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramene RVd v porovnaní s ramenom Rd (0,0 % oproti 0,4 %).

Trombocytopenia stupňa 3 a 4 sa pozorovala vo väčšom rozsahu v ramene RVd ako v ramene Rd s komparátorom (17,2 % oproti 9,4 %).

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

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom 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 dexametazónom 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 (11,1 %).

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 3). 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 3).

#### Pacienti s folikulárnym lymfómom

U populácie s folikulárnym lymfómom liečených kombináciou lenalidomidu s rituximabom je vyšší výskyt neutropénie 3. alebo 4. stupňa (50,7 % u pacientov liečených lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 12,2 % u pacientov liečených placebo/rituximabom). Všetky neutropénie 3. alebo 4. stupňa boli zvrátiteľné v priebehu prerušenia dávky, zníženia a/alebo podpornej terapie s rastovými faktormi. Navyše bola pozorovaná zriedkavo febrilná neutropénia (2,7 % u pacientov liečených lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 0,7 % u pacientov liečených placebo/rituximabom).

Kombinácia lenalidomidu s rituximabom je tiež spájaná s vyšším výskytom 3. alebo 4. stupňa trombocytopenie (1,4 % u pacientov liečených lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 0 % u pacientov s placebo/rituximabom).

#### 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 a myelodysplastickým syndrómom liečených lenalidomidom v monoterapii (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie erythropoetických 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 a závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou lenalidomidom sa hlásili prípady alergických reakcií vrátane angioedému, anafylaktickej reakcie a závažných kožných reakcií vrátane SJS, TEN a DRESS. V literatúre bola popísaná možná skrížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom. 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 novo diagnostikovaným 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 novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom 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 pozitívitou a 3,6 % u pacientov s IHCp53 negatívnou (p = 0,0038). U pacientov s IHC-p53 pozitívitou 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 NHL-007 bola TFR nahlásená u 19/146 (13,0 %) pacientov v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 1/148 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom/rituximabom. Najviac TFR (18 z 19) bolo hlásených v skupine s lenalidomidom/rituximabom v priebehu prvých dvoch cyklov liečby. U jedného pacienta s FL zo skupiny s lenalidomidom/rituximabom sa vyskytla TRF 3. stupňa v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine s placebom/rituximabom. V štúdií NHL-008 sa u 7/177 (4,0 %) pacientov s FL objavila TFR; (3 nahlásili závažnosť 1. stupňa a 4 závažnosť 2. stupňa); 1 hlásenie bolo zároveň považované za závažné. V štúdií NHL-007 sa TLS vyskytlo v ramene s lenalidomidom/rituximabom u 2 pacientov s FL (1,4 %) a u žiadneho pacienta s FL v ramene s placebom/rituximabom; žiaden pacient nemal udalosť 3. alebo 4. stupňa. V štúdií NHL-008 sa TLS objavilo u 1 pacienta s FL (0,6 %). Táto jediná udalosť bola hodnotená ako závažná, 3. stupeň nežiaducej reakcie. V štúdií NHL-007 nemusel žiaden pacient prerušiť terapiu lenalidomidom/rituximabom z dôvodu TFR alebo TLS.

#### 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

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 hematopoetických bunkách lenalidomid viažuci sa na cereblon aktivuje substrátové proteíny Aiolos a Ikaros, lymfoidné transkripčné faktory, a to vedie k ich ubikvitinácii a následnej degradácii, dôsledkom čoho sú priame cytotoxické a imunomodulačné účinky.

Konkrétne lenalidomid inhibuje proliferáciu a potencuje apoptózu určitých hematopoetických nádorových buniek (vrátane plazmatických nádorových buniek mnohopočetného myelómu (MM) a nádorových buniek folikulárneho lymfómu a tých s deléciami na chromozóme 5), zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer*, NK) a zvyšuje počet NK, T a NK T buniek. V prípade MDS s deléciou 5q sa preukázalo, že lenalidomid selektívne inhibuje abnormálny klon zvýšením apoptózy buniek s deléciou 5q.

Kombinácia lenalidomidu s rituximabom zvyšuje ADCC a priamu apoptózu tumoru u buniek folikulárneho lymfómu.

Mechanizmus účinku lenalidomidu zahŕňa aj dodatočné aktivity ako antiangiogenetické a proerytropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogenézu 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).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu boli hodnotené v šiestich štúdiách fázy 3 pre novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm, v dvoch štúdiách fázy 3 relabovaného refraktérneho mnohopočetného myelómu, v

jednej štúdií fázy 3 a v jednej štúdií fázy 2 myelodysplastického syndrómu a v jednej štúdií fázy 3 a jednej štúdie fázy 3b iNHL, 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 3# 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 štúdií bolo prežívanie bez progresie (PFS) od randomizácie do dátumu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr; v štúdií 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 odporúčani 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 lenalidomid.

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>c</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 prežívania</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 prežívania, % (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 prežívania; PFS = prežívania 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 porovnávajúce 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). Lenalidomid, ktorí dostávali pacienti v ramene s placebom, ktorí prešli pred PD pri odslepení štúdie, sa nepovažoval za druholínovú liečbu.

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

Uzavierky 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 uzáverkou 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 bortezomibom a dexametazónom u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kmeňových buniek

Štúdia SWOG S0777 hodnotila pridanie bortezomibu k základnému lenalidomidu a dexametazónu, ako začiatkovej liečbe, s následným podávaním Rd až do progresie ochorenia u pacientov s predtým neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí buď nie sú spôsobilí na transplantáciu alebo sú spôsobilí na transplantáciu, ale neplánujú ju okamžite podstúpiť.

Pacienti v ramene s lenalidomidom, bortezomibom a dexametazónom (RVd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 14, bortezomid intravenózne 1,3 mg/m<sup>2</sup> v dňoch 1, 4, 8 a 11 a dexametazón 20 mg/deň perorálne v dňoch 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 počas opakovaných 21-dňových cyklov, až počas osem 21-dňových cyklov (24 týždňov). Pacienti v ramene s lenalidomidom a dexametazónom (Rd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 21 a dexametazón 40 mg/deň perorálne v dňoch 1, 8, 15 a 22 počas opakovaných 28-dňových cyklov, až počas šesť 28-dňových cyklov (24 týždňov). Pacienti v oboch ramenách pokračovali v užívaní Rd: lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 21 a dexametazón 40 mg/deň perorálne v dňoch 1, 8, 15 a 22 počas opakovaných 28-dňových cyklov. Liečba mala pokračovať až do progresie ochorenia.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti v štúdií bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS). Do štúdie bolo zaradených celkovo 523 pacientov, z toho 263 pacientov bolo randomizovaných na RVd a 260 pacientov na Rd. Demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v oboch ramenách uspokojivo vyrovnané.

Výsledky PFS, hodnotené pomocou IRAC, v čase primárnej analýzy s použitím uzávierky 5. novembra 2015 (50,6 mesiacov následného sledovania) ukazovali 24 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech RVd (HR = 0,76; 95 % CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Medián celkového PFS bol 42,5 mesiacov (95 % CI 34,0; 54,8) v ramene RVd oproti 29,9 mesiacov (95 % CI 25,6; 38,2) v ramene Rd. Prínos sa pozoroval bez ohľadu na spôsobilosť pre transplantáciu kmeňových buniek.

Výsledky štúdie, v ktorej bol medián času sledovania pre všetky prežívajúce osoby 69,0 mesiacov, sú uvedené v tabuľke 7, s použitím uzávierky 1. decembra 2016. Prínos v prospech RVd sa pozoroval bez ohľadu na spôsobilosť pre transplantáciu kmeňových buniek.

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

	Začiatková liečba	
	RVd (3-týždňové cykly x 8) (N = 263)	Rd (4-týždňové cykly x 6) (N = 260)

<b>PFS hodnotené pomocou IRAC (mesiace)</b>		
Medián <sup>a</sup> času PFS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>41,7</b> (33,1; 51,5)	<b>29,7</b> (24,2; 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; hodnota p <sup>d</sup>	<b>0,76</b> (0,62; 0,94); 0,010	
<b>Celkové prežívanie (mesiace)</b>		
Medián <sup>a</sup> času OS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>89,1</b> (76,1; NE)	<b>67,2</b> (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; hodnota p <sup>d</sup>	<b>0,72</b> (0,56; 0,94); 0,013	
<b>Odpoveď – n (%)</b>		
Celková odpoveď: CR, VGPR alebo PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Sledovanie (mesiace)</b>		
Medián <sup>e</sup> (min, max): všetci pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

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 odhade podľa Kaplan-Meiera.

<sup>b</sup> Dvojstranný 95 % CI okolo mediánu času.

<sup>c</sup> Založené na nestratifikovanom Cox proportional hazards modeli porovnávajú funkcie rizik spojené s liečebnými ramenami (RVd:Rd).

<sup>d</sup> Hodnota p je založená na nestratifikovanom log-rank teste.

<sup>e</sup> Medián sledovania sa kalkuloval od dátumu randomizácie.

Dátum uzávierky údajov = 1. dec 2016.

Aktualizované výsledky OS, s použitím uzávierky 1. mája 2018 (medián času sledovania prežívajúcich osôb 84,2 mesiacov) naďalej poukazujú na výhodu v OS v prospech RVd: HR = 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Podiel osôb, ktoré prežili po 7 rokoch bol 54,7 % v ramene RVd oproti 44,7 % v ramene Rd.

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

Bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu sa vyhodnocovala vo fáze 3, 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 (≤ 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 štúdií 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 štúdií 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 8:

**Tabuľka 8. 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>			
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 = antilyelomová 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 prežítie; P = prednizón; PFS = prežítie 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 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)

<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 3 multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, 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 ( $\leq 75$  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 začiatkovou 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 prežítie 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 9:

**Tabuľka 9. 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>□</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>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<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		
Sledovanie (mesiace)			
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>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>□</sup>PFS2 (predbežný koncový ukazovateľ) bol definovaný pre všetkých pacientov (ITT) ako čas od randomizácie do začiatku 3. línie antimitotomovej liečby (AMT) alebo úmrtia všetkých randomizovaných pacientov

#### Podporné štúdie novo diagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Otvorené, randomizované, multicentrické klinické skúšanie fázy 3 (ECOG E4A03) bolo uskutočnené u 445 pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom; 222 pacientov bolo randomizovaných do ramena lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón, a 223 pacientov bolo randomizovaných do ramena lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón. Pacienti randomizovaní do ramena lenalidomid/štandardne dávkovaný 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/nízkodávkovaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízkodávkovaným dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1, 8, 15, a 22 každých 28 dní. V ramene lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 20 pacientov (9,1 %) malo aspoň jedno prerušenie liečby v porovnaní so

65 pacientmi (29,3 %) v ramene lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón.

V post-hoc analýze bola pozorovaná nižšia mortalita v ramene lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 6,8 % (15/220) v porovnaní s ramenom lenalidomid/ štandardne dávkovaný 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/nízko dávkovaného dexametazónu znižuje.

#### Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa vyhodnocovala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, štúdiách fázy 3 (MM-009 a MM-010). Štúdie boli vykonávané u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí v minulosti už podstúpili inú liečbu. V štúdiách boli pacienti zadení 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 štúdií MM-009 vyhodnotilo 353 pacientov; 177 v skupine len/dex a 176 v skupine placebo/dex a v štúdií 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.

Vykonala sa rozšírená analýza účinnosti s mediánom sledovania 130,7 týždňov. Tabuľka 11 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 10. 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)	
Čas do udalosti			HR [95 % CI], p-hodnota <sup>a</sup>
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
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
Miera odpovede			Pomer pravdepodobnosti [95 % CI], p-hodnota <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup> Dvojstranný (two-tailed) log rank test porovnávajúci krivky prežívania medzi liečenými skupinami

<sup>b</sup> Dvojstranný (two-tailed) chi-kvadrát test korigovaný pre spojitost'

#### 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 zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 s 3 skupinami s dvoma dávkami perorálneho lenalidomidu (10 mg a 5 mg) oproti placebo (MDS004); a v multicentrickej, nezaslepanej štúdií fázy 2 s jednou skupinou s lenalidomidom (10 mg) (MDS003).

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 erytroidného radu po 16 týždňoch liečby, mohli prejsť z placeba 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 11. 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

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

<sup>††</sup> 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 nezaslepenej fázy.

<sup>#</sup> Súvisiaca so zvýšením Hgb o ≥ 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 dosiahol 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.

#### Folikulárny lymfóm

##### AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom v porovnaní s rituximabom s placebom boli hodnotené u pacientov s relabovaným/refraktérnym iNHL vrátane FL v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej kontrolovanej štúdií fázy 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Randomizovaných bolo celkovo 358 pacientov vo veku minimálne 18 rokov s histologicky potvrdeným MZL alebo 1., 2. alebo 3. stupňom FL (CD20+ pomocou prietokovej cytometrie alebo histochemie) skúšajúcim alebo lokálnym patológom v pomere 1:1. Osoby boli v minulosti liečené minimálne jednou predchádzajúcou chemoterapiou, imunoterapiou alebo chemoimunoterapiou.

Lenalidomid sa podával perorálne jedenkrát denne 20 mg po dobu prvých 21 dní opakovaného 28dňového cyklu v priebehu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity. Dávka rituximabu bola 375 mg/m<sup>2</sup> každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého 28-dňového cyklu po dobu 2. až 5. cyklu. Všetky výpočty dávok rituximabu boli založené na pacientovom povrchu tela (*Body surface area*, BSA) s použitím pacientovej aktuálnej hmotnosti.

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli podobné v oboch liečebných skupinách.

Primárnym cieľom štúdie bolo porovnať účinnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom a rituximabu s placebom u pacientov s relabovaným/refraktérnym FL 1., 2. alebo 3a stupňa alebo MZL. Účinnosť bola určená na základe PFS ako primárny cieľ, stanovený pomocou IRC podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny 2007 (*International Working Group*, IWG), ale bez pozitronovej emisnej tomografie (*Positron emission tomography*, PET).

Druhotným cieľom štúdie bolo porovnať bezpečnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom a rituximabu s placebom. Ďalšie druhotné ciele boli porovnať účinnosť rituximabu v kombinácii s lenalidomidom a rituximabu s placebom podľa nasledujúcich ďalších parametrov účinnosti: Stupeň celkovej odpovede (*Overall response rate*, ORR), miera CR a dĺžka trvania odpovede (*Duration of response*, DoR) podľa IWG 2007 bez PET a OS.

Výsledky z celkovej populácie zahŕňajúcej pacientov s FL a MZP preukázali, že pri mediáne následného sledovania 28,3 mesiacov štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ PFS s pomerom rizika (HR) (95 % interval spoľahlivosti [CI]) 0,45 (0,33;0,61), p-hodnota < 0,0001. Výsledky účinnosti u pacientov s folikulárnym lymfómom sú prezentované v tabuľke 12.

**Tabuľka 12: Súhrn údajov o účinnosti u pacientov s folikulárnym lymfómom – štúdia CC-5013NHL-007**

FL (N = 295)		
	Lenalidomid a rituximab (N = 147)	Placebo a rituximab (N = 148)
<b>Prežitie bez progresie (Progression free survival, PFS) (Pravidlá cenzúry EMA)</b>		
Medián PFS <sup>a</sup> (95 % CI) (mesiace)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29; 0,55) <sup>b</sup>	
p-hodnota	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Objektívna odpoveď<sup>d</sup>(CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI<sup>f</sup></b>	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
<b>Celková odpoveď<sup>d, f</sup> n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI<sup>f</sup></b>	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
<b>Dĺžka trvania odpovede<sup>d</sup> (medián) (mesiace) 95 % CI<sup>a</sup></b>	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
<b>Celkové prežitie<sup>d, e</sup> (Overall survival, OS)</b>		
Miera OS v 2 rokoch %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95 % CI]	0,45 (0,22; 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Sledovanie</b>		
Medián dĺžky trvania sledovania (min., max.) (mesiace)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

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

<sup>b</sup> Pomer rizika a jeho interval spoľahlivosti boli odvodené od nestratifikovaného Cox proportional hazard modelu. <sup>c</sup> P-hodnota z log-rank testu

<sup>d</sup> Sekundárne a výskumné ciele nie sú  $\alpha$ -kontrolované

<sup>e</sup> Pri mediáne sledovania 28,6 mesiacov bolo v skupine R<sup>2</sup> 11 úmrtí a v kontrolnej skupine 24 úmrtí.

<sup>f</sup> Exaktný interval spoľahlivosti pre binomálnu distribúciu.

Folikulárny lymfóm u pacientov refraktérnych na rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Do obdobia začiatkovej liečby s 12 cyklami lenalidomidu plus rituximabu bolo celkovo zaradených 232 pacientov vo veku minimálne 18 rokov s histologicky potvrdeným FL (1., 2. alebo 3a stupňa alebo MZL) skúšajúcim alebo lokálnym patológom. Osoby, ktoré na konci obdobia začiatkovej liečby dosiahli CR/CRu, PR alebo SD boli randomizované a vstúpili do obdobia udržiavacej liečby. Všetci pacienti, ktorí boli zaradení, podstúpili v minulosti aspoň jednu liečbu lymfómu. V porovnaní so štúdiou NHL-007 štúdia NHL-008 zahŕňala pacientov, ktorí boli refraktérni k rituximabu (žiadna odpoveď alebo relaps do 6 mesiacov od liečby rituximabom alebo boli dvojito refraktérni k rituximabu a chemoterapii).

V priebehu indukčného obdobia liečby bol lenalidomid 20 mg podávaný 1.-21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity alebo do odvolania súhlasu alebo progresie ochorenia. Dávka rituximabu bola 375 mg/m<sup>2</sup> každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého druhého 28-dňového cyklu (3., 5., 7., 9. a 11. cyklus) po dobu terapie 12 cyklov. Všetky výpočty dávok rituximabu boli založené na pacientovom povrchu tela (*Body surface area*, BSA) s použitím pacientovej aktuálnej váhy.

Prezentované údaje sú založené na predbežnej analýze zameriavajúcej sa na jednoskupinové liečebné indukčné obdobie. Účinnosť bola založená na ORR podľa najlepšej odpovede ako primárny cieľ s využitím modifikácie z roku 1999 Medzinárodnej pracovnej skupiny kritérií odpovede (*International Working Group Response Criteria*, IWRCR). Druhým cieľom bolo zhodnotiť ostatné parametre účinnosti ako DoR.

**Tabuľka 13: Súhrn údajov o celkovej účinnosti (Liečebné indukčné obdobie) – štúdia CC-5013NHL-008**

	Všetci pacienti			Pacienti s FL		
	Celkom N=187 <sup>a</sup>	refraktérny k rituximabu: Áno N=77	refraktérny k rituximabu: Nie N=110	Celkom N=148	refraktérny k rituximabu: Áno N=60	refraktérny k rituximabu: Nie N=88
ORR (%) (CR+CRu+PR), CRR, n (%) (CR+Cru)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Počet osôb s odpoveďou</b>	<b>N=127</b>	<b>N=45</b>	<b>N=82</b>	<b>N=104</b>	<b>N=35</b>	<b>N=69</b>
<b>% osôb s DoR<sup>b</sup> ≥ 6 mesiacov (95 % CI)<sup>c</sup></b>	<b>93,0 (85,1; 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0; 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9; 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5; 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8; 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0; 97,9)</b>
<b>% osôb s DoR<sup>b</sup> ≥ 12 mesiacov (95 % CI)<sup>c</sup></b>	<b>79,1 (67,4; 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2; 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5; 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5; 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0; 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8; 91,0)</b>

CI = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; FL = folikulárny lymfóm

<sup>a</sup>Primárna analýza populácie z tejto štúdie je populácia vyhodnocovania indukčnej účinnosti (*Induction Efficacy Evaluable*, IEE)

<sup>b</sup> Trvanie odpovede je definované ako čas (mesiace) od začiatku odpovede (aspoň PR) po dokumentovanú progresiu ochorenia alebo úmrtie, čo sa vyskytne skôr.

<sup>c</sup> Štatistické údaje získané Kaplanovou-Meierovou metódou. 95 % CI je na základe Greenwoodovho vzorca.

Poznámky: Analýza sa uskutočnila len u osôb, ktoré dosiahli PR alebo lepší výsledok po dátume prvej dávky začiatkovej liečby a pred akoukoľvek liečbou udržiavacieho obdobia a akoukoľvek následnou liečbou lymfómu v začiatkovom období. Percentuálne hodnoty sú na základe celkového počtu osôb, ktoré dosiahli odpoveď.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky (*European Medicine Agency*, EMA) udelila špecifickú produktovú výnimku pre referenčný liek obsahujúci lenalidomid, ktorá platí vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie so zrelými novotvarmi z B-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 pufrovom roztoku 0,1 N 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- stereozomérom 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 a MDS.

### Distribúcia

*In vitro* bolo viazanie (<sup>14</sup>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 kationy (organic cation transporter, OCT), efluxnej pumpy MATE1 z rodiny MATE (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) a nových transportérov OCTN1 a OCTN2 pre organické kationy.

*In vitro* štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá inhibičný účinok na exportnú pumpu žľových 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. Hydroxylenalidomid 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 alebo myelodysplastickým syndrómom sa pohybuje od 3 do 5 hodín.

#### Staršie osoby

Nevykonalí 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 štúdií sa na klasifikáciu poruchy funkcie obličiek použili dve metódy: klírens kreatinínu v moči meraný počas 24 hodín a klírens kreatinínu stanovený pomocou CockcroftovhoGaultovho 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 5násobne 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 alebo MDS) 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, skrátaná, deformovaná, zle otočená a/alebo chýbajúca časť končatiny, oligodaktília a/alebo polydaktília) 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 žľezník, deformovaná bránica).

Lenalidomid môže mať akútny toxický účinok; minimálna smrteľná dávka po perorálnom podaní bola u hlodavcov > 2 000 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 myši, transformácia embryonálnych buniek škvrčka 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

Manitol (E421)  
Mikrokryštalická celulóza (E460)  
Predželatinovaný kukuričný škrob  
Kyselina vínna (E334)  
Glycerol-dibehenát

#### Obal kapsuly

##### *Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly*

Hypromelóza  
Karagénan (E407)  
Chlorid draselný (E508)  
Oxid titaničitý (E171)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Indigokarmín (E132)  
Potlačový atrament:  
- šelak (E904)  
- čierny oxid železitý (E172)

##### *Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly*

Hypromelóza  
Karagénan (E407)  
Chlorid draselný (E508)  
Oxid titaničitý (E171)  
Indigokarmín (E132)  
Potlačový atrament:  
- šelak (E904)  
- čierny oxid železitý (E172)

##### *Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly*

Hypromelóza  
Karagénan (E407)  
Chlorid draselný (E508)  
Oxid titaničitý (E171)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Potlačový atrament:

- šelak (E904)
- povidón
- oxid titaničitý (E171)

*Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly*

- Hypromelóza
- Karagénan (E407)
- Chlorid draselný (E508)
- Oxid titaničitý (E171)
- Žltý oxid železitý (E172)
- Červený oxid železitý (E172)
- Čierny oxid železitý (E172)
- Indigokarmín (E132)
- Potlačový atrament:
  - šelak (E904)
  - povidón
  - oxid titaničitý (E171)

*Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly*

- Hypromelóza
- Karagénan (E407)
- Chlorid draselný (E508)
- Oxid titaničitý (E171)
- Žltý oxid železitý (E172)
- Červený oxid železitý (E172)
- Čierny oxid železitý (E172)
- Indigokarmín (E132)
- Potlačový atrament:
  - šelak (E904)
  - čierny oxid železitý (E172)

*Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly*

- Hypromelóza
- Karagénan (E407)
- Chlorid draselný (E508)
- Oxid titaničitý (E171)
- Žltý oxid železitý (E172)
- Indigokarmín (E132)
- Potlačový atrament:
  - šelak (E904)
  - čierny oxid železitý (E172)

*Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly*

- Hypromelóza
- Karagénan (E407)
- Chlorid draselný (E508)
- Oxid titaničitý (E171)
- Žltý oxid železitý (E172)



Červený oxid železitý (E172)  
Čierny oxid železitý (E172)  
Potlačový atrament:  
- šelak (E904)  
- povidón  
- oxid titaničitý (E171)

## **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**

Odlupovací blister s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//PET/Al), kalendárne balenie: 7 x 1 alebo 21 x 1 tvrdých kapsúl, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **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.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 4.4).

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

*Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/001  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/002

*Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/003  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/004

*Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/005  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/006

*Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/007  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/008

*Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/009  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/010

*Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/011  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/012

*Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé kapsuly*

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/013  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/014

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

Dátum prvej registrácie: 11. február 2021

## **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 UVOLENIE 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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovinsko

KRKA – FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Chorvátsko

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Nemecko

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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).
  - **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**
1. 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:
    - Pred začatím predpisovania (po dohode s príslušným národným úradom, pred vydaním lieku) budú mať všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať (a vydávať) Lenalidomid Krka d.d., 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 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.

#### **Kľúčové prvky**

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

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú obsahovať nasledujúce prvky:

- Stručné informácie o lenalidomide a jeho schválenej indikácii.
- Dávkovanie.
- Maximálna dĺžka predpisovania:
  - 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
- Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov a ošetrojúci personál týkajúce sa zaobchádzania s blistrom alebo s kapsulou Lenalidomidu Krka d.d.
- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov ohľadne predpisovania Lenalidomidu Krka d.d.
  - Potreba poskytnúť kompletne informácie a poradenstvo pre pacientov.
  - Zaistenie schopnosti pacienta dodržiavať požiadavky bezpečného používania Lenalidomidu Krka d.d..
  - Potreba poskytnúť pacientom príslušné brožúry a karty pacientov.
- **Rady ohľadne bezpečnosti týkajúce sa všetkých pacientov**
  - Likvidácia nepotrebných liekov.

- Národne špecifický spôsob vydania Lenalidomidu Krka d.d. po jeho predpísaní, ak je to potrebné.
  - Popis rizika reakcie vzplanutia nádoru
  - 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 fertilitate
  - 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 Lenalidomidom Krka d.d. 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 Lenalidomidom Krka d.d.
    - Najmenej počas 7 dní po poslednej dávke
  - Ak partnerka muža otehotnie počas obdobia, kedy muž užíva Lenalidomid Krka d.d., alebo krátko po ukončení užívania Lenalidomidu Krka d.d., má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára.
- Požiadavky v prípade tehotenstva
  - Inštrukcie na okamžité ukončenie liečby Lenalidomidom Krka d.d. pri podozrení na tehotenstvo u žien.
  - 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 na začiatku liečby rady ohľadne liečby, antikoncepčných metód a prevencie gravidity primerané pohlaviu a fertilitate.
- Formulár na hlásenie nežiaducich účinkov.

### **Brožúry pre pacientov**

Brožúry pre pacientov 3 typov:

- Brožúry pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
- Brožúry pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Brožúry 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 Lenalidomidu Krka d.d. po jeho predpísaní.
- Informáciu o tom, že pacient nemá dávať Lenalidomid Krka d.d. inej osobe.
- Informáciu o tom, že pacient počas liečby (vrátane obdobia prerušenia liečby) a najmenej 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidu Krka d.d. nesmie darovať krv.
- Informáciu o tom, že pacient má informovať svojho lekára o akomkoľvek nežiaducom účinku.

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:
  - o Pred začiatkom liečby.
  - o Počas liečby najmenej každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
  - o Po ukončení liečby
- Potreba okamžite ukončiť liečbu Lenalidomid Krka d.d. 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):
  - o Počas liečby Lenalidomid Krka d.d.
  - o Počas aspoň 7 dní po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára.
- Informácia o tom, že nemá darovať semeno alebo spermie počas liečby (vrátane obdobia prerušenia liečby) a najmenej 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Krka d.d.

**Karta pacienta**

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce prvky:

- Potvrdenie o príslušnom poradenstve.
- Dokumentáciu stavu fertility.
- Dátumy a výsledky tehotenských testov.



**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**A. OZNAČENIE OBALU**

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

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 2,5 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**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**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/001

21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

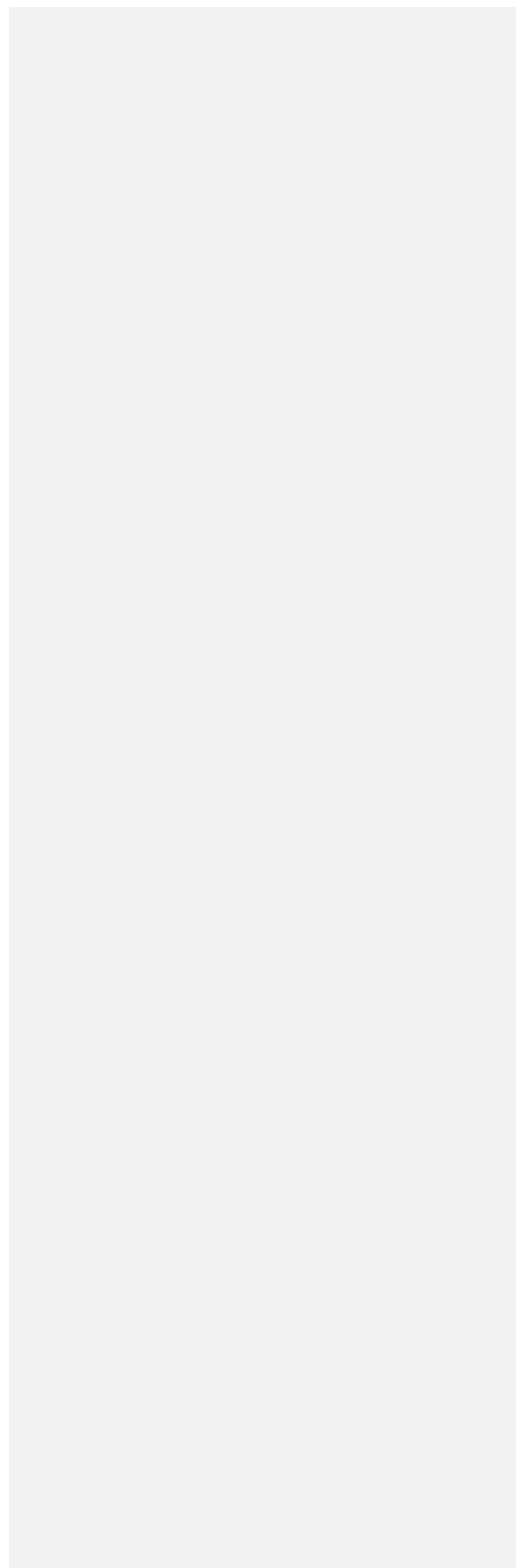
Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN



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

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

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

**ŠKATUEKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 5 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/003  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lenalidomid Krka d.d. 5 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.



**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

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

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 5 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

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

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 7,5 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**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**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/005

21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

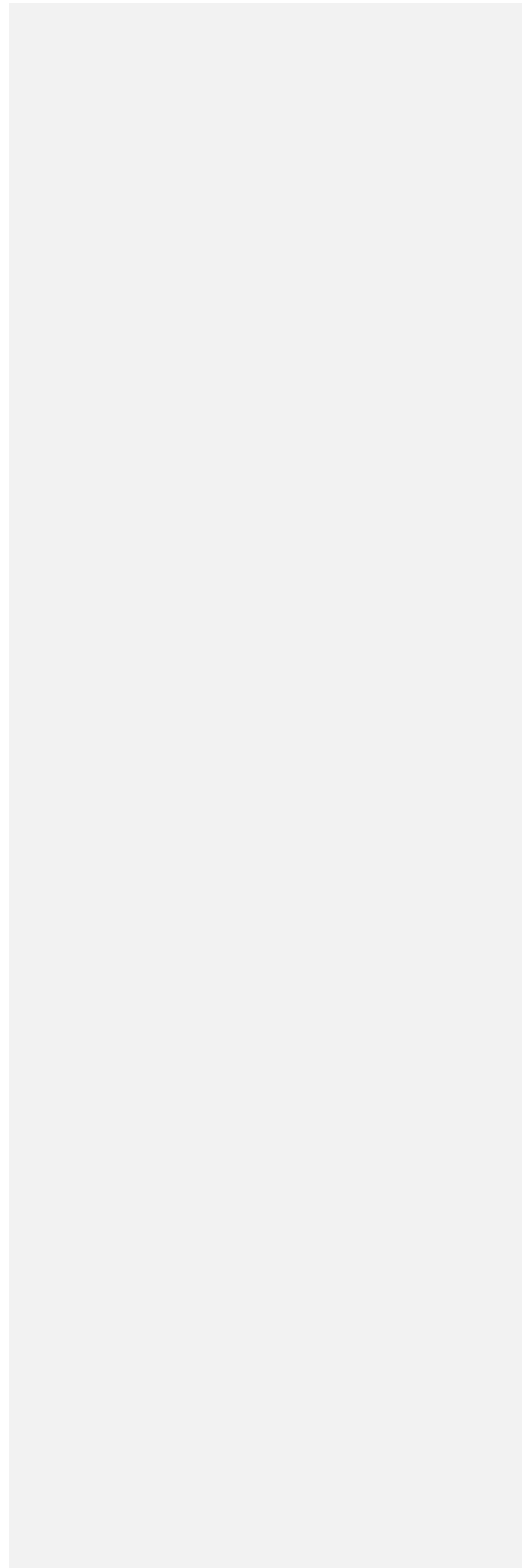
Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN



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

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

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

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 10 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/007  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/008

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lenalidomid Krka d.d. 10 mg

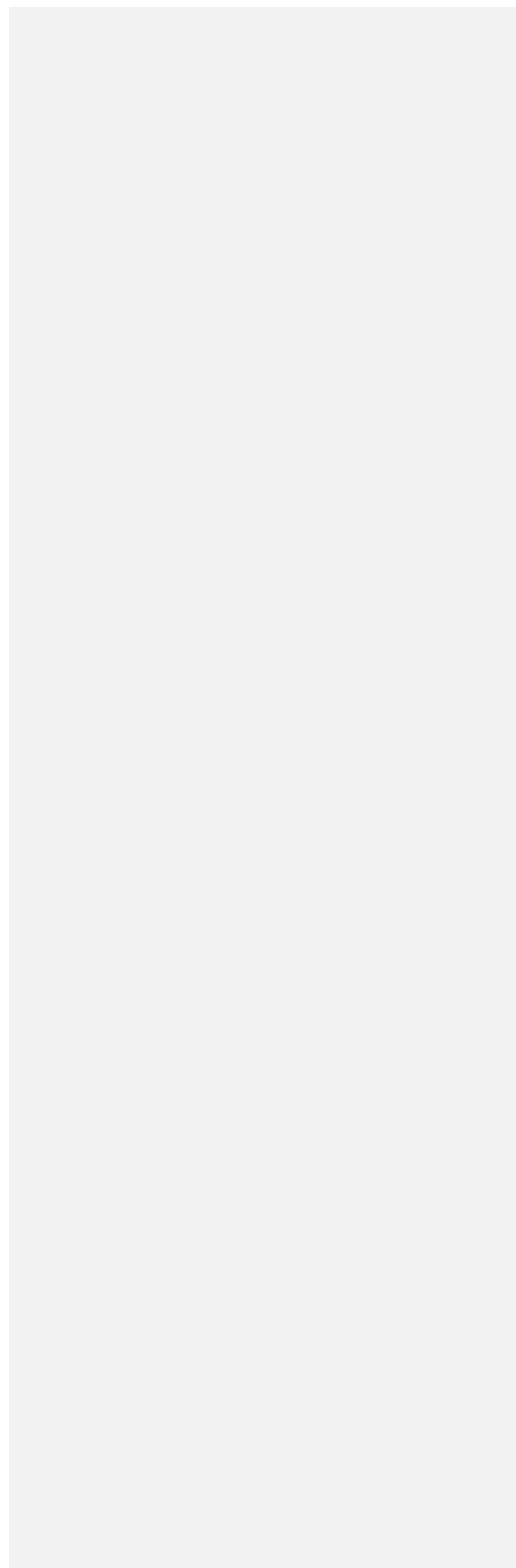
**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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



PC  
SN  
NN



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

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 10 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

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

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 15 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**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**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/009  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/010

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

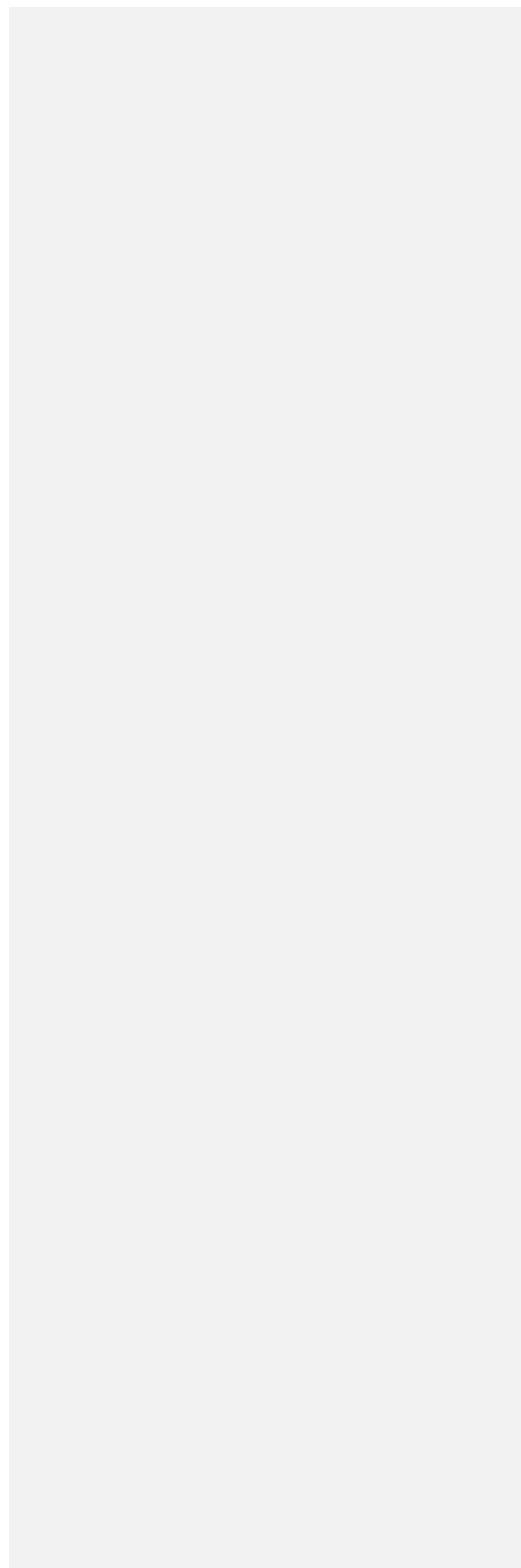
Lenalidomid Krka d.d. 15 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN



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

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 15 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

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

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 20 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**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**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/011  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/012

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lenalidomid Krka d.d. 20 mg

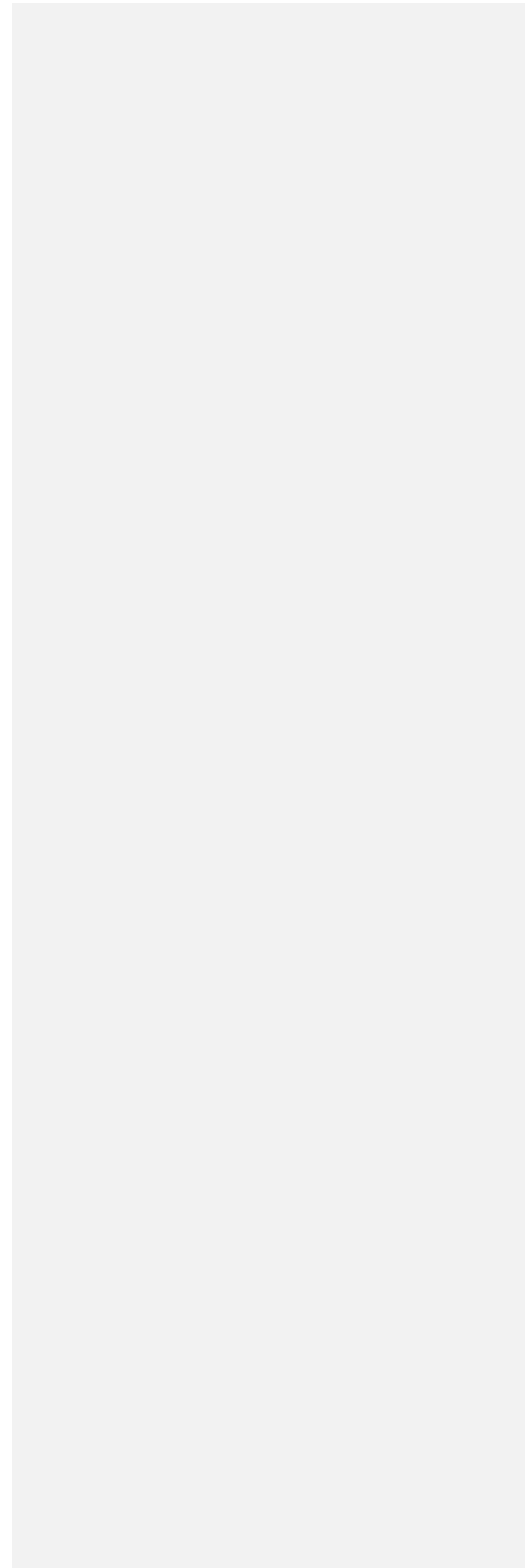
**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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



PC  
SN  
NN



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

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 20 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

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

**ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomídiu-chloridu, čo zodpovedá 25 mg lenalidomidu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

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

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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 lenalidomid.

**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**

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

7 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/013  
21 x 1 tvrdých kapsúl: EU/1/20/1521/014

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

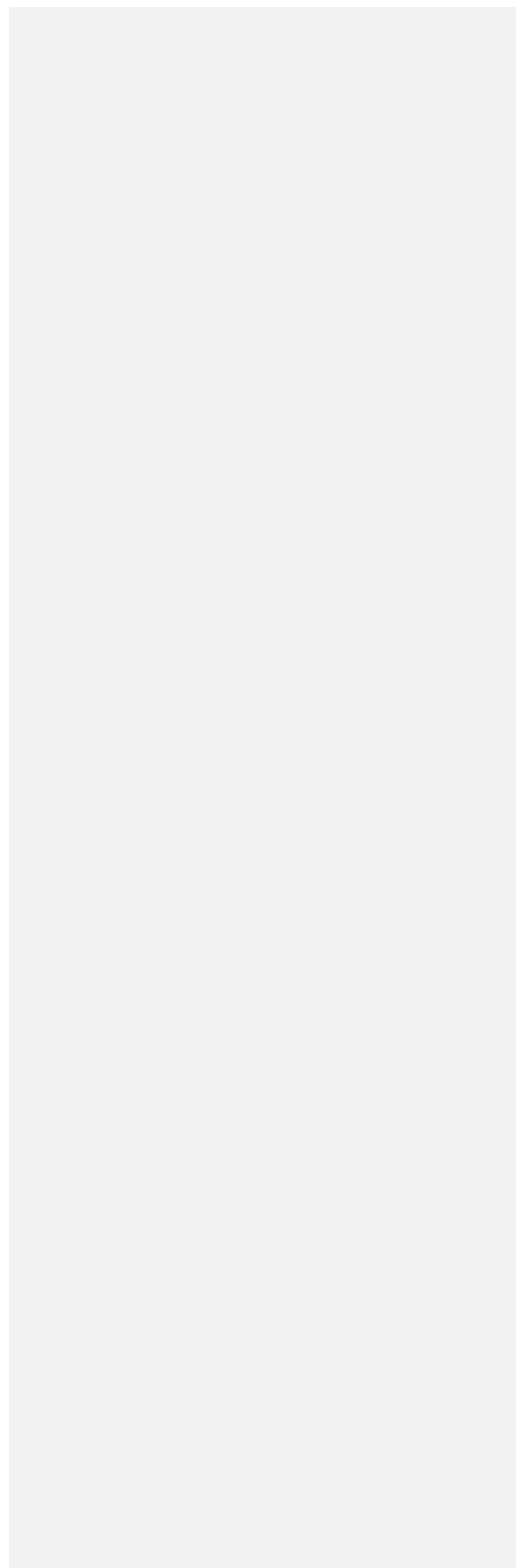
Lenalidomid Krka d.d. 25 mg

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

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

PC  
SN  
NN



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

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lenalidomid Krka d.d. 25 mg kapsuly

lenalidomid

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

1. Ohnite a odtrhnite
2. Odlúpnite

Po.  
Ut.  
St.  
Št.  
Pi.  
So.  
Ne.

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

### Písomná informácia pre používateľa

**Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly**  
**Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly**  
**Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly**  
**Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly**  
**Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly**  
**Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly**  
**Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly**

lenalidomid

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

#### **1. Čo je Lenalidomid Krka d.d. a na čo sa používa**

##### **Čo je Lenalidomid Krka d.d.**

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

##### **Na čo sa používa Lenalidomid Krka d.d.**

Lenalidomid Krka d.d. sa používa u dospelých na:

- Mnohopočetný myelóm
- Myelodysplastický syndróm
- Folikulárny lymfóm.

##### **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 Lenalidomid Krka d.d. používa samostatne po zodpovedajúcom zotavení sa pacientov po transplantácii kostnej drene.

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

Lenalidomid Krka d.d. sa užíva spolu s inými liekmi. Tieto môžu zahŕňať:

- chemoterapeutický liek nazývaným „bortezomib“
- protizápalový liek 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 Lenalidomid Krka d.d. 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

Lenalidomid Krka d.d. sa užíva spolu s protizápalovým liekom nazývaným „dexametazón“.

Lenalidomid Krka d.d. môže zastaviť zhoršovanie sa prejavov a príznakov mnohopočetného myelómu. Bolo tiež preukázané, že po liečbe odďaľuje návrat príznakov mnohopočetného myelómu.

**Myelodysplastické syndrómy (MDS)**

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

Lenalidomid Krka d.d. 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.

Lenalidomid Krka d.d. môže zvýšiť počet zdravých červených krviniek, ktoré telo produkuje, znížením počtu abnormálnych buniek:

- to môže znížiť počet potrebných krvných transfúzií. Je možné, že nebudú potrebné žiadne transfúzie.

**Folikulárny lymfóm (FL)**

FL je pomaly rastúce nádorové ochorenie, ktoré ovplyvňuje B-lymfocyty. Tento typ bielych krviniek pomáha vášmu telu bojovať s infekciou. Ak máte FL, príliš veľké množstvo B-lymfocytov sa môže zhromažďovať vo vašej krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine.

Lenalidomid Krka d.d. sa môže užívať spolu s liekom nazývaným „rituximab“, ktorý je určený k liečbe dospelých pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom.

### **Ako Lenalidomid Krka d.d. pôsobí**

Lenalidomid Krka d.d. 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 Lenalidomid Krka d.d.**

**Pred začatím liečby liekom Lenalidomid Krka d.d. si musíte prečítať písomnú informáciu pre používateľa všetkých liekov, ktoré máte užívať spolu s liekom Lenalidomid Krka d.d.**

### **Neužívajte Lenalidomid Krka d.d.**

- ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, **keďže sa očakáva škodlivý účinok Lenalidomidu Krka d.d. 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 svojim lekárom.

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

### **Upozornenia a opatrenia**

**Predtým, ako začnete užívať Lenalidomid Krka d.d., obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:**

- ste v minulosti mali krvné zrazeniny - máte zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín v žilách a tepnách v priebehu liečby
- máte akékoľvek prejavy infekcie, ako je kašeľ alebo horúčka
- 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 Lenalidomidom Krka d.d. môže spôsobiť opätovnú aktiváciu vírusu u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu. To má za následok návrat infekcie. Váš lekár by mal skontrolovať, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy B.
- máte problémy s obličkami - váš lekár môže upraviť dávku lieku Lenalidomid Krka d.d.
- ste mali infarkt, krvnú zrazeninu, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu v krvi
- ste mali alergickú reakciu pri užívaní talidomidu (iného lieku používaného na liečbu mnohopočetného myelómu), akou je vyrážka, svrbenie, opuch, závraty alebo problémy s dýchaním
- ste mali v minulosti kombináciu akýchkoľvek z týchto príznakov: rozšírený výsev, začervenanie kože, vysoká telesná teplota, príznaky podobné chrípke, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, abnormálne zmeny v krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny – tie sú prejavom závažnej kožnej reakcie nazývanej Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

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

Kedykoľvek počas liečby alebo po ukončení liečby týmto liekom, bezodkladne informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak zaznamenáte rozmazané, dvojité videnie alebo stratu zraku, ťažkosti pri rozprávaní, slabosť v ramenách alebo nohách, zmenu spôsobu chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúce znečítlivenie, zníženú citlivosť alebo stratu citlivosti, stratu pamäti alebo zmätenosť. Vo všetkých prípadoch môže ísť o príznaky vážneho a potenciálne smrteľného stavu mozgu známeho ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ak sa u vás tieto príznaky vyskytnú pred liečbou Lenalidomidom Krka d.d., informujte svojho lekára o všetkých zmenách týkajúcich sa týchto príznakov.
- ak zaznamenáte dýchavičnosť, únavu, závrat, bolesť v hrudníku, zrýchlený tlkot srdca alebo opuch nôh alebo členkov. V týchto prípadoch môže ísť o príznaky závažného stavu známeho ako pľúcna hypertenzia (pozri časť 4).

#### **Testy a kontroly**

Pred liečbou Lenalidomidom Krka d.d. a počas nej budete pravidelne absolvovať vyšetrenia krvi. To je preto, lebo Lenalidomid Krka d.d. 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.

Pred liečbou a počas liečby lenalidomidom vás môžu vyšetriť a zistiť, či sa u vás neprejavujú problémy so srdcom a pľúcami.

#### Pre pacientov s MDS užívajúcich Lenalidomid Krka d.d.

Ak máte MDS, je u vás pravdepodobnejší pokročilejší stav, ktorý sa nazýva akútna myeloidná leukémia (AML). Navyše nie je známe, ako Lenalidomid Krka d.d. ovplyvňuje pravdepodobnosť vzniku AML. Váš lekár môže preto robiť testy, aby skontroloval prejavy, ktoré lepšie poukazujú na pravdepodobnosť vzniku AML počas liečby Lenalidomidom Krka d.d.

#### Pre pacientov s FL užívajúcich Lenalidomid Krka d.d.

Váš lekár vás požiada o vykonanie krvného testu:

- pred liečbou,
- každý týždeň počas prvých 3 týždňov (1. cyklus) liečby,
- následne každé dva týždne v cykloch 2 až 4 (viac informácií nájdete v časti 3 „Liečebný cyklus“), následne na začiatku každého cyklu 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 Lenalidomidu Krka d.d. 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 najmenej počas 7 dní po ukončení liečby.

### **Deti a dospelí**

Neodporúča sa používať Lenalidomid Krka d.d. 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 Lenalidomid Krka d.d.**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Je to kvôli tomu, že Lenalidomid Krka d.d. môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých liekov. Taktiež niektoré lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Lenalidomidu Krka d.d.

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 Lenalidomid Krka d.d.

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

##### Pre mužov užívajúcich Lenalidomid Krka d.d.

- Ak vaša partnerka otehotnie počas obdobia, v ktorom ste užívali Lenalidomid Krka d.d., 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 Lenalidomid Krka d.d. nesmiete dojčiť, pretože nie je známe, či Lenalidomid Krka d.d. prechádza do materského mlieka.

#### **Antikoncepcia**

##### Pre ženy užívajúce Lenalidomid Krka d.d.

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

Ak môžete otehotnieť

- budete mať tehotenské testy pod dohľadom lekára (pred každým začatím liečby, najmenej každé 4 týždne počas liečby a najmenej 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

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

#### Pre mužov užívajúcich Lenalidomid Krka d.d.

Lenalidomid Krka d.d. prechádza do ľudského semena. Pokiaľ je vaša partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú metódu antikoncepcie, musíte počas liečby a najmenej počas 7 dní po ukončení liečby používať kondóm, aj keď ste mali vazektómiu.

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

Ak po užití Lenalidomid Krka d.d. pocítite závrat, únavu, ospalosť, vertigo (pocit točenia okolitého prostredia) alebo budete mať rozmazané videnie, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje.

### **3. Ako užívať Lenalidomid Krka d.d.**

Lenalidomid Krka d.d. vám musia dať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami v liečbe mnohopočetného myelómu, MDS alebo FL.

- Ak sa Lenalidomid Krka d.d. 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 Lenalidomid Krka d.d. a na čo sa používa“).
- Ak sa Lenalidomid Krka d.d. používa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene, alebo na liečbu pacientov s MDS užíva sa samotný.
- Ak sa Lenalidomid Krka d.d. používa na liečbu folikulárneho lymfómu, užíva sa s iným liekom nazývaným „rituximab“.

Vždy užívajte Lenalidomid Krka d.d. presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Ak užívate Lenalidomid Krka d.d. v kombinácii s inými liekmi, spôsob užívania a účinky týchto druhých liekov sú uvedené v ich písomnej informácii pre používateľa.

#### **Cyklus liečby**

Lenalidomid Krka d.d. sa užíva v určité dni počas 3 týždňov (21 dní).

- Každých 21 dní sa nazýva „cyklus liečby“.
- V závislosti na dni v cykle budete užívať jeden alebo viac z týchto liekov. Avšak v niektorých dňoch nebudete užívať žiaden liek.
- Po skončení každého 21-dňového cyklu máte začať nový „cyklus“ pre nasledujúcich 21 dní.

ALEBO

Lenalidomid Krka d.d. sa užíva v určité dni počas 4 týždňov (28 dní).

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

#### **Koľko Lenalidomidu Krka d.d. máte užívať**

Pred začatím liečby vám váš lekár povie:

- Koľko Lenalidomidu Krka d.d. máte užívať
- Koľko ďalších liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii s liekom Lenalidomid Krka d.d., máte užívať, ak vôbec nejaké
- V ktorý deň cyklu užívať aký liek.

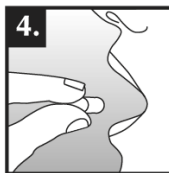
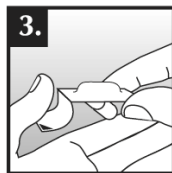
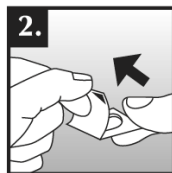
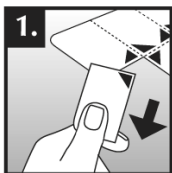
#### Ako a kedy užívať Lenalidomid Krka d.d.

- prehltnite kapsuly celé a najlepšie je ich zapíť vodou.
- kapsuly nerozlamujte, neotvárajte a nerozhrýzajte. Ak sa prášok z prasknutej kapsuly Lenalidomidu Krka d.d. dostane do kontaktu s kožou, kožu okamžite a dôkladne umyte mydlom a vodou.
- Zdravotnícki pracovníci, ošetrojúci personál a rodinní príslušníci majú pri narábaní s blisterom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénu vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blisterom alebo s kapsulou narábať.
- Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla.
- Lenalidomid Krka d.d. máte užívať v plánované dni v približne rovnakom čase.

#### Užívanie tohto lieku

Pri vyberaní kapsuly z blisteru:

1. Uchopte blisterový strip za okraje a jemným potiahnutím pozdĺž perforácie oddelíte jednu blisterovú bunku od zvyšného blisteru
2. Okraje fólie potiahnite a odlúpnite od seba.
3. Tabletú si vyklopte do dlane
4. Kapsulu prehltnite v celku, najlepšie s vodou



#### Trvanie liečby Lenalidomidom Krka d.d.

Lenalidomid Krka d.d. sa užíva v liečebných cykloch, z ktorých každý trvá 21 alebo 28 dní (pozri vyššie „Liečebný cyklus“). V liečebných cykloch máte pokračovať, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali.

#### Ak užijete viac Lenalidomidu Krka d.d., ako máte

Ak užijete viac Lenalidomidu Krka d.d. ako vám predpísali, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

#### Ak zabudnete užiť Lenalidomid Krka d.d.

Ak zabudnete užiť Lenalidomid Krka d.d. 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 Lenalidomid Krka d.d. môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

**Prestaňte užívať Lenalidomid Krka d.d. a okamžite navštívte lekára, ak spozorujete nasledovné závažné vedľajšie účinky – je možné, že budete potrebovať neodkladnú zdravotnú starostlivosť:**

- Žihľavka, vyrážky, opuch očí, úst alebo tváre, ťažkosti s dýchaním alebo svrbenie, ktoré môžu byť príznakmi závažných alergických reakcií nazývaných angioedém a anafylaktická reakcia.
- Závažná alergická reakcia, ktorá môže začať ako vyrážka v jednej oblasti a rozšíriť sa po celom tele s rozsiahlym úbytkom kože (Stevensov-Johnsonov syndróm a/alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- Rozšírený výsev, vysoká telesná teplota, zvýšenie hodnôt pečeneových enzýmov, abnormálny nález v krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a postihnutie iných orgánov (Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek). Pozri tiež časť 2.

**Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú nasledovné závažné vedľajšie účinky:**

- 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
- Bolesť v kostiach, svalová slabosť, zmätenosť alebo únava, ktoré môžu byť spôsobené vysokou hladinou vápnika v krvi.

Lenalidomid Krka d.d. môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a tiež počet krviniek, ktoré pomáhajú zrážať krv (krvné doštičky), čo môže viesť k problémom s krvácaním, ako je krvácanie z nosa alebo podliatiny.

Lenalidomid Krka d.d. tiež môže spôsobovať krvné zrazeniny v žilách (trombózu).

#### 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 Lenalidomidom Krka d.d. Preto má váš lekár starostlivo posúdiť prínos a riziko pri predpisovaní lieku Lenalidomid Krka d.d.

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

- Pokles počtu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť málokrvnosť vedúcu k únave a slabosti.
- Vyrážky, svrbenie.
- Svalové kŕče, svalová slabosť, bolesť svalov, bolesť kostí, bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesti končatín
- Generalizovaný opuch vrátane opuchu rúk a nôh.
- Slabosť, únava
- Horúčka a príznaky podobné chrípke vrátane horúčky, bolesti svalov, bolesti hlavy, bolesti ucha, kašľu a zimnice

- Necitlivosť, pocit brnenia alebo pálenia na koži, bolesti v rukách alebo chodidlách, závrat, triaška.
- Znížená chuť do jedla, zmeny v pocitoch chuti.
- Zväčšenie bolesti, veľkosti nádoru alebo začervenania v okolí nádoru.
- Zníženie telesnej hmotnosti.
- Zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť žalúdka, pálenie záhy.
- Nízka hladina draslíka alebo vápnika a/alebo sodíka v krvi.
- Znížená funkcia štítnej žľazy v porovnaní s normálnym stavom.
- Bolesť nôh (ktorá môže byť príznakom trombózy), bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť (ktorá môže byť príznakom krvnej zrazeniny v pľúcach, zvanej pľúca embólia).
- Infekcie všetkých druhov zahrňujúce infekciu dutín, ktoré sú v okolí nosa, infekciu pľúc a horných dýchacích ciest.
- Dýchavičnosť.
- Rozmazané videnie.
- Očný zákal (katarakta).
- Problémy s obličkami, čo môže zahŕňať nesprávnu činnosť obličiek alebo neschopnosť udržať normálnu funkciu.
- Výsledky pečenevých testov mimo normy.
- Zvýšené výsledky pečenevých testov.
- Zmeny vedúce k prítomnosti proteínu v krvi, ktoré môžu spôsobiť opuch ciev (vaskulitidu).
- Zvýšenie hladín cukru v krvi (diabetes).
- Zníženie hladín cukru v krvi.
- Bolesť hlavy.
- Krvácanie z nosa.
- Suchá koža.
- Depresia, zmeny nálad, ťažkosti so spánkom.
- Kašeľ.
- Pokles tlaku krvi.
- Neurčitý pocit telesného nepohodlia, pocit choroby.
- Bolestivý zápal v ústach, sucho v ústach.
- Dehydratácia.

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

- Rozpad červených krviniek (hemolytická anémia)
- Určité typy kožného nádoru.
- Krvácanie ďasien, žalúdka alebo čriev.
- Zvýšený tlak krvi, pomalý, rýchly alebo nepravidelný rytmus srdca.
- Zvýšenie množstva látky, ktoré vzniká pri normálnom alebo nezvyčajnom rozpade červených krviniek.
- Zvýšené hladiny proteínu v krvi, ktorý indikuje zápal v tele.
- Tmavnutie vašej kože, zmena zafarbenia vašej kože z dôvodu podkožného krvácania, typicky spôsobeného modrinami; opuch kože vyplnený krvou; modriny.
- Zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi.
- Kožný výsev, sčervenanie kože, praskanie kože, šupinaté kože alebo odlupovanie kože, žihľavka.
- Zvýšené potenie, nočné potenie.
- Ťažkosti s prehĺtaním, bolesť hrdla, problémy s kvalitou hlasu alebo so zmenami hlasu
- Sekrécia z nosa (nádcha).
- Tvorba viac alebo menej moču ako zvyčajne alebo neschopnosť kontrolovať potrebu močenia.
- Krv v moči.
- Dýchavičnosť najmä v ležiacej polohe (ktorá môže byť príznakom zlyhania srdca).
- Problémy s dosiahnutím erekcie.



- Cievna mozgová príhoda, mdloby, vertigo (problém s vnútorným uchom, ktorý vedie k závratu), dočasná strata vedomia..
- 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).
- Svalová slabosť, nedostatok energie.
- Bolesť krku, bolesť na hrudi.
- Zimnica.
- Opuch kĺbov.
- Spomalený alebo prerušený odtok žlče z pečene.
- Nízke hladiny fosfátu alebo horčíka v krvi.
- Problémy s rečou.
- Poškodenie pečene.
- Porucha rovnováhy, ťažkosti s pohybom.
- Hluchota, zvonenie v ušiach (tinnitus).
- Bolesť nervov, nepríjemné nezvyčajné pocity obzvlášť pri dotyku
- Nadbytok železa v tele.
- Smäd.
- Zmätenosť.
- Bolesť zubov.
- Pád s následkom zranenia.

**Menej časté** (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).
- Žlté sfarbenie kože, sliznice alebo očí (žltáčka), bledá stolica, tmavý moč, svrbenie kože, vyrážka, bolesť alebo opuch žalúdka – môžu to byť príznaky poškodenia pečene (zlyhanie pečene).
- Bolesť brucha, nadúvanie, alebo hnačka, ktoré môžu byť príznakmi zápalu hrubého čreva (tzv. kolitída alebo zápal čreva).
- Poškodenie buniek obličiek (nazývané renálna tubulárna nekróza)
- Zmena sfarbenia kože, citlivosť na slnečné svetlo.
- Syndróm z rozpadu nádoru – komplikácie látkovej premeny, ktoré sa môžu objaviť počas liečby nádorového ochorenia 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.
- Zvýšený tlak krvi v krvných cievach, ktoré zásobujú pľúca (pľúcna hypertenzia).

**Neznáme** (častosť výskytu 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 – tieto môžu byť v dôsledku zápalu podžalúdovej žľazy (pankreasu).
- Šipot, dýchavičnosť alebo suchý kašeľ, ktoré môžu byť príznakmi zápalu tkaniva v pľúcach.
- Pozorovali sa zriedkavé prípady rozpadu svalov (bolesť svalov, slabosť alebo opuch), ktoré môžu viesť k problémom s obličkami (rabdomyolýza), niektoré z nich súviseli s podaním lieku Lenalidomid Krka d.d. 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. Oznámte 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).
- 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 Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Lenalidomid Krka d.d.

Tento liek uchovávajú 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 Lenalidomid Krka d.d. obsahuje

- Liečivo je lenalidomid. Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát lenalidomidium-chloridu, čo zodpovedá 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg alebo 25 mg lenalidomidu.

- Ďalšie zložky obsahu kapsuly sú manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460), predželatínovaný kukuričný škrob, kyselina vínna (E334) a glycerol-díbehenát.

- Ďalšie zložky obalu kapsuly sú:

##### Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), potlačový atrament (šlak (E904), čierny oxid železitý (E172)).

##### Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), potlačový atrament (šlak (E904), čierny oxid železitý (E172)).

**Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly**

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), potlačový atrament (šlak (E904), povidón, oxid titaničitý (E171)).

**Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly**

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), potlačový atrament (šlak (E904), povidón, oxid titaničitý (E171)).

**Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly**

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), potlačový atrament (šlak (E904), čierny oxid železitý (E172)).

**Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly**

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), indigokarmín (E132), potlačový atrament (šlak (E904), čierny oxid železitý (E172)).

**Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly**

Hypromelóza, karagénan (E407), chlorid draselný (E508), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), potlačový atrament (šlak (E904), povidón, oxid titaničitý (E171)).

**Ako vyzerá Lenalidomid Krka d.d. a obsah balenia**

**Lenalidomid Krka d.d. 2,5 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je zelené, telo kapsuly je zelené s vytlačenou čiernou značkou 2.5. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 4, dĺžka 14 ± 1 mm.

**Lenalidomid Krka d.d. 5 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je modré, telo kapsuly je modré s vytlačenou čiernou značkou 5. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 2, dĺžka 18 ± 1 mm.

**Lenalidomid Krka d.d. 7,5 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je hnedé, telo kapsuly je hnedé s vytlačenou bielou značkou 7.5. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 1, dĺžka 19 ± 1 mm.

**Lenalidomid Krka d.d. 10 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je zelené, telo kapsuly je hnedé s vytlačenou bielou značkou 10. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 0, dĺžka 21 ± 1 mm.

**Lenalidomid Krka d.d. 15 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je hnedé, telo kapsuly je modré s vytlačenou čiernou značkou 15. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 2, dĺžka 18 ± 1 mm.

**Lenalidomid Krka d.d. 20 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je zelené, telo kapsuly je modré s vytlačenou čiernou značkou 20. Obsah kapsuly je biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 1, dĺžka 19 ± 1 mm.

**Lenalidomid Krka d.d. 25 mg tvrdé kapsuly (kapsuly):**

Viečko kapsuly je hnedé, telo kapsuly je hnedé s vytlačenou bielou značkou 25. Obsah kapsuly je

biely až žltobiely alebo až hnedobiely prášok. Veľkosť tvrdej kapsuly: 0, dĺžka 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka d.d. je dostupný v škatuľkách obsahujúcich 7 x 1 alebo 21 x 1 tvrdých kapsúl v odlupovacích blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

#### **Výrobca**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Chorvátsko

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade  
Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

Formatted Table

**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/>.