

## Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

### Úvod

- Revlimid je imunomodulačný liek.
- Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v udržiavacej liečbe bola hodnotená u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili ASCT v dvoch klinických štúdiách fázy III s paralelnými skupinami: CALGB 100104 a IFM 2005-02.

Do štúdie CALGB 100104 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupín v priebehu 90 – 100 dní po ASCT, 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.

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 obe hodnoty nehodnotiteľné) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 19 mesiacmi (95 % CI 16,2, – 25,6) v ramene s placebom. Aktualizované PFS s uzávierkou 1. februára 2016 aj naďalej zobrazuje lepšie PFS pre lenalidomid (HR = 0,61;  $p < 0,001$ ).

Do štúdie IFM 2005-02 boli zaradení pacienti, ktorí podstúpili ASCT a ktorí dosiahli aspoň stabilizáciu ochorenia počas obnovy krvného obrazu. Po dvoch konsolidáciách lenalidomidom (25 mg/deň, 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. Štúdia bola odslepená na základe odporúčaní 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. Výsledky PFS pri odslepení po vopred naplánovanej predbežnej analýze s uzávierkou 7. júla 2010 (31,4-mesačné sledovanie) preukázali 48 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech lenalidomidu (HR = 0,52; 95 % CI 0,41 – 0,66;  $p < 0,001$ ). Medián celkového PFS bol 40,1 mesiacov (95 % CI 35,7 – 42,4) v ramene s lenalidomidom v porovnaní s 22,8 mesiacmi (95 % CI 20,7 – 27,4) v ramene s placebom. Aktualizované PSF s uzávierkou 1. februára 2016 (96,7-mesačné sledovanie) aj naďalej zobrazuje lepší PFS pre lenalidomid (HR = 0,57;  $p < 0,001$ ).

- Klinická štúdia fázy III (MM-020) u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom (NDMM) 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). Štúdia preukázala štatisticky signifikantné predĺženie prežívania bez progresie (PFS) u pacientov liečených Rd v porovnaní s MPT. Miera rizika bola 0,69 ( $p < 0,001$ ).
- Druhá klinická štúdia fázy III (MM-015) u pacientov s NDMM bola zameraná na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti lenalidomidu v kombinácii s melfalánom a prednizónom (MPR) s udržiavacou monoterapiou lenalidomidom (MPR+R) alebo bez nej do progresie ochorenia v porovnaní s melfalánom a prednizónom (MPp+p) počas maximálne 9 cyklov. Štúdia preukázala štatisticky signifikantné predĺženie PFS u pacientov liečených MPR+R v porovnaní s MPp+p (melfalán, prednizón, placebo + udržiavacia liečba placebom). Miera rizika bola 0,37 ( $p < 0,001$ ).
- V klinických štúdiách fázy III s mnohopočetným myelómom (MM) s aspoň 1 predchádzajúcou liečbou bol medián času do progresie (TTP) 60,1 týždňov u pacientov liečených lenalidomidom a dexametazónom oproti 20,1 týždňom u pacientov liečených placebom a dexametazónom. Medián PFS bol 48,1 týždňov u pacientov liečených lenalidomidom a dexametazónom oproti 20,0 týždňom u pacientov liečených placebom a dexametazónom.\*

- V klinickej štúdii fázy III (MDS-004) pri myelodysplastickom syndróme významne väčší podiel pacientov dosiahol primárny koncový ukazovateľ nezávislosti od transfúzie (> 182 dní) pri dávke 10 mg lenalidomidu v porovnaní s placebom (55,1 % oproti 6,0 %). Medián času do nezávislosti od transfúzie bol v skupine s 10 mg lenalidomidu 4,6 týždňa. Medián trvania nezávislosti od transfúzie sa nedosiahol v žiadnej z liečebných skupín, ale mohol presiahnuť 2 roky u pacientov liečených lenalidomidom. Medián zvýšenia hemoglobínu z východiskovej hodnoty v skupine s 10 mg bol 6,4 g/dl.\*

V klinickej štúdii fázy II (MCL-002) u pacientov s MCL (N = 170), ktorí boli refraktérni voči ich poslednej terapii alebo mali jeden až trikrát relaps ochorenia, porovnávajúcej lenalidomid s monoterapiou podľa výberu skúšajúceho (chlorambucil, cytarabín, rituximab, fludarabín alebo gemcitabín) bol medián PFS signifikantne vyšší v ramene s lenalidomidom verzus výber skúšajúceho (37,6 vs 22,7 týždňov, HR = 0,61, p = 0,004).

- Revlimid je indikovaný:
  - ako monoterapia na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek,
  - ako kombinovaná terapia na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kmeňových buniek,
  - v kombinácii s dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii,
  - ako monoterapia na liečbu pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym rizikom alebo intermediárnym rizikom 1. stupňa s anémiou závislou od transfúzií v spojení s izolovanou cytogenetickou abnormalitou delécie 5q, keď iné terapeutické možnosti sú nedostatočné alebo nevhodné,
  - ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma).
- Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známy ľudský teratogén, ktorý spôsobuje závažné, život ohrozujúce vrodené chyby. Štúdia embryofetálneho vývoja u opíc, ktorým bol podávaný lenalidomid v dávkach do 4 mg/kg denne preukázala, že lenalidomid spôsobil malformácie (skrátené končatiny, skrivené prsty, zápästie a/alebo chvost, nadpočetné alebo chýbajúce prsty) u potomstva samíc opíc, ktoré dostávali liek počas gravidity. V rovnakej štúdii spôsobil talidomid podobné malformácie. Pri podávaní Revlimidu počas gravidity sa očakáva teratogénny účinok. Preto je Revlimid kontraindikovaný počas gravidity a u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie gravidity, ktoré sú opísané v tejto brožúre.
- Všetci muži a ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia absolvovať poradenstvo o potrebe prevencie gravidity (detaily poradenstva sa nachádzajú na Formulári na začatie liečby).
- Pacienti musia byť schopní dodržiavať podmienky bezpečného užívania Revlimidu.
- Pacientom sa musí poskytnúť príručka pre pacientov.
- V štátoch Európskej Únie prebieha prospektívna štúdia o bezpečnosti lieku po registrácii, ktorá bude hodnotiť bezpečnosť a sledovať používanie Revlimidu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom.

## Informácia o bezpečnosti liečby pre všetkých pacientov

### Myelosupresia

- Neutropénia a trombocytopenia sú hlavné prejavy toxicity, ktoré obmedzujú dávku.
- Na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby a následne každý mesiac sa má vyšetriť kompletný krvný obraz, vrátane diferenciálneho počtu leukocytov, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a hematokritu kvôli sledovaniu cytopénii. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek sa má vyšetriť kompletný krvný obraz každé 2 týždne v cykloch 3 a 4 a následne na začiatku každého cyklu. Môže byť potrebná úprava dávky. V prípade neutropénie sa má pri liečbe pacienta zväžiť použitie rastových faktorov. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy. Pri súbežnom podávaní lenalidomidu s inými myelosupresívnymi látkami sa má postupovať opatrne.
- **Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, s udržiavacou liečbou lenalidomidom**  
Nežiaduce reakcie v štúdii CALGB 100104 obsahovali udalosti hlásené po vysokej dávke melfalánu a ASCT (HDM/ASCT) a tiež udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Druhá analýza identifikovala udalosti, ktoré sa vyskytli po začatí udržiavacej liečby. V štúdii 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 % od 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 % od 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.

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 % od 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 súčasne užívajú lieky zvyšujúce náchylnosť na krvácanie.

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

Kombinovaná liečba lenalidomidom s nízkou dávkou dexametazónu u NDMM pacientov bola spojená s nižšou incidenciou neutropénie 4. stupňa (8,5 % pri Rd a Rd18 v porovnaní s 15 % v ramene MPT). Epizódy febrilnej neutropénie 4. stupňa boli pozorované zriedkavo (0,6 % pri Rd v porovnaní s 0,7 % pri MPT). Kombinovaná liečba lenalidomidom s nízkou dávkou dexametazónu u NDMM pacientov bola spojená s nižšou incidenciou trombocytopenie 3. a 4. stupňa (8,1 % pri Rd a Rd18 v porovnaní s 11,1 % pri MPT).

- **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 NDMM pacientov bola spojená s vyššou incidenciou neutropénie 4. stupňa (34,1 % v ramene MPR+R a MPR+p v porovnaní s 7,8 % v ramene MPp + p). Epizódy febrilnej neutropénie 4. stupňa boli pozorované častejšie (1,7 % pri MPR+R a MPR+p v porovnaní s 0,0 % pri MPp+p). Kombinácia MPR u NDMM pacientov bola spojená s vyššou incidenciou trombocytopenie 3. a 4. stupňa (40,4 % u pacientov liečených MPR+R a MPR+p v porovnaní s 13,7 % u pacientov liečených MPp+p).

- Kombinovaná liečba lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s **mnohopočetným myelómom s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou** je spojená s výskytom neutropénie 4. stupňa u 5,1 % pacientov v porovnaní s 0,6% u pacientov liečených placebom a dexametazónom. Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli pozorované zriedkavo u 0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % u pacientov liečených placebom a dexametazónom. Kombinovaná liečba lenalidomidom a dexametazónom u pacientov s MM je spojená s vyšším výskytom trombocytopenie 3. (9,9 %) a 4. stupňa (1,4 %) v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % u pacientov liečených placebom a dexametazónom.
- U pacientov s **myelodysplastickým syndrómom** je lenalidomid spojený s vyššou incidenciou neutropénie 3. alebo 4. stupňa (74,6 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 14,9 % u pacientov s placebom v štúdiu fázy III). Epizódy febrilnej neutropénie 3. alebo 4. stupňa sa pozorovali zriedkavo (2,2 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 0,0 % u pacientov s placebom). Lenalidomid je spojený s vyššou incidenciou trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa (37 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 1,5 % u pacientov s placebom v štúdiu fázy III).
- U pacientov s **„s lymfómom z plášťových buniek“** je lenalidomid spojený s vyšším výskytom neutropénie 3. a 4. stupňa (43,7 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 33,7 % u pacientov v kontrolnej skupine štúdie fázy II). 3. alebo 4. stupeň febrilnej neutropénie bol pozorovaný u 6,0 % pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 2,4 % pacientov v kontrolnej skupine.

## Iné toxicity

- V prípade iných toxicít 3. alebo 4. stupňa súvisiacich s lenalidomidom, liečbu prerušte a znovu začnite v dávke najbližšej nižšej úrovne vtedy, keď sa toxicita zmierni na  $\leq 2$ . stupeň (na uváženie lekára).
- Prerušenie alebo vysadenie liečby lenalidomidom sa má zväžiť pri kožnom výseve 2. alebo 3. stupňa.
- Lenalidomid sa musí vysadiť pri angioedéme, výseve 4. stupňa, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm alebo na toxickú epidermálnu nekrolýzu a po vysadení kvôli týmto reakciám sa nemá liečba opäť začať.

## Venózný a arteriálny trombembolizmus

- U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom venóznej trombembólie (hlavne trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie) a v menšej miere pri lenalidomide v kombinácii s melfalánom a prednizónom.
- U pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek bola monoterapia lenalidomidom spojená s nižším rizikom venóznej trombembólie (hlavne trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie) ako u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe.

- U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom arteriálnej trombembólie (hlavne infarktu myokardu a cerebrovaskulárnej príhody), ktorá bola pozorovaná v menšej miere pri liečbe lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom. Riziko rozvoja ATE je nižšie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v monoterapii než u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe.
- Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov trombembolických príhod (napr. ukončenie fajčenia, kontrola hypertenzie a hyperlipidémie). Pacientov so známymi rizikovými faktormi pre trombembóliu – vrátane predchádzajúcej trombózy – treba starostlivo sledovať.
- Súbežné podávanie látok podporujúcich erytropoézu alebo anamnéza trombembolických príhod môže tiež zvyšovať riziko trombózy u týchto pacientov. Preto sa erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s MM, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom, používať opatrne. Koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k prerušeniu užívania erytropoetických látok.
- Profylaktické antitrombotiká sa odporúčajú najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre vznik trombózy. Rozhodnutie aplikovať antitrombotickú profylaktickú liečbu sa má uskutočniť po starostlivom zvážení rizikových faktorov u individuálneho pacienta.
- Ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek trombembolická príhoda, liečba sa musí vysadiť a musí sa začať štandardná antikoagulačná liečba. Po stabilizácii pacienta antikoagulačnou liečbou a po zvládnutí všetkých komplikácií trombembolickej 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.
- Pacientom sa odporúča pozorne sledovať známky a príznaky trombembolizmu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch rúk alebo nôh.

## Druhé primárne malignity

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

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

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

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

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

Zvýšené riziko druhých 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.

Incidencia výskytu hematologických malignít, a to najmä AML, MDS a B-bunkových malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu), bola 1,31 na 100 osoborokov v ramenách s 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). Incidencia 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 myeloblastovej leukémie pri MDS s nízkym alebo intermediárnym rizikom 1. stupňa

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 Revlimidom pri MDS s nízkym alebo intermediárnym rizikom 1. stupňa

mali pacienti s komplexnou cytogenetikou 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 Revlimidu, keď je MDS spojený s deléciou 5q a komplexnou cytogenetikou, nie je známy. Mutácia TP53 je prítomná u 20 až 25 % pacientov s MDS s nízkym rizikom a deléciou 5q a súvisí s vyšším rizikom progresie do AML. V post-hoc analýze klinickej štúdie s Revlimidom pri MDS s nízkym alebo intermediárnym rizikom 1. stupňa (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 ( $p = 0,0038$ ).

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

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

### Infekcie s neutropéniou alebo bez neutropénie

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

U pacientov, ktorí dostávali lenalidomid, boli hlásené prípady reaktívacie vírusu vrátane závažných prípadov reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster alebo vírusu hepatitídy B (HBV). Niektoré prípady reaktívacie vírusu mali fatálne následky.

Niektoré prípady reaktívacie 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 protívirusovú liečbu.

Reaktívacia 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 protívirusovú 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.

### 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 zá- važnej liekom indukovanej hepatotoxicity zostáva neznámy, hoci v niektorých prípadoch môže byť rizikovým faktorom predošlé vírusové ochorenie pečene, zvýšené východiskové hodnoty pečeňových enzýmov a možno liečba antibiotikami. Zvýšené hodnoty pečeňových testov boli hlásené často a boli zvyčajne asymptomatické a po prerušení dávkovania reverzibilné. Po úprave parametrov na východiskové hodnoty sa môže zväziť liečba nižšou dávkou.

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

### Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov s miernou poruchou funkcie pečene ( $N=16$ , celkový bilirubín  $> 1$  až  $\leq 1,5$  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.

### Periférna neuropatia

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

## Reakcia vzplanutia tumoru

Reakcia vzplanutia tumoru (TFR, tumour flare reaction) bola často pozorovaná u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) a menej často pozorovaná u pacientov s lymfómami, ktorí boli liečení lenalidomidom. Pacienti s rizikom TFR sú tí, ktorí vykazovali pred liečbou vysokú nádorovú záťaž. U týchto pacientov je pri začatí liečby lenalidomidom potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať, špeciálne počas prvého cyklu alebo počas zvyšovania dávky a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

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

## Alergické reakcie

Boli hlásené prípady alergických reakcií/reakcií z precitlivenosti u pacientov liečených lenalidomidom. Pacienti, u ktorých sa objavila v minulosti alergická reakcia pri liečbe talidomidom, majú byť starostlivo sledovaní, pretože v literatúre bola opísaná možná skrížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom.

## Závažné kožné reakcie

Boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Liečba lenalidomidom sa musí prerušiť, ak sa objaví exfoliatívny alebo bulózný kožný výsev, alebo pri podozrení na SJS alebo TEN, a pri týchto reakciách sa nemá pokračovať v liečbe. Je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby lenalidomidom v prípade inej formy kožnej reakcie v závislosti od jej závažnosti. Pacienti s anamnézou závažného kožného výsevu v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom.

## Darovanie krvi

Pacienti nesmú darovať krv počas liečby a 7 dní po ukončení liečby Revlimidom.

## Vrátenie nespotrebovaných kapsúl

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. Pacienti musia byť poučení o tom, že nikdy nesmú dať Revlimid inej osobe a že po ukončení liečby musia vrátiť všetky nespotrebované kapsuly svojmu lekárnikovi.

## Predpis lieku Revlimid

Spoločnosť Celgene zaviedla kontrolovaný systém distribúcie, ktorý má predísť vystaveniu plodu účinkom Revlimidu. Pred liečbou Revlimidom je nutné, aby ošetrojúci lekár a pacient podpísali Formulár na začatie liečby ako dôkaz, že bol vysvetlený a pochopený prínos ako aj riziká tejto liečby, a že sa dodržia podmienky stanovené v Programe prevencie gravidity. Jednu kópiu Formulára na začatie liečby dostane pacient, druhá sa pripojí k jeho zdravotnej dokumentácii.

Karta pacienta sa má vyplniť a vložiť do zdravotnej dokumentácie. U žien, ktoré môžu otehotnieť, je potrebné zaznamenávať dátumy negatívnych tehotenských testov každý mesiac. Ženám, ktoré môžu otehotnieť, nie je možné predpisovať liek na dlhšie obdobie ako jeden mesiac. Aby bol časový interval medzi negatívnym výsledkom tehotenského testu a začiatkom liečby čo najkratší, odporúča sa, aby si pacientka vyzdvihla liek v lehote do 7 dní od jeho predpisania. V ideálnom prípade sa má uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku v rovnaký deň.

Ak pacientka alebo partnerka pacienta, ktorý sa lieči Revlimidom, predať len otehotnie, liečba sa musí zastaviť a pacientka musí byť odoslaná ku gynekológovi. Takisto Vás žiadame, aby ste informovali Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) a spoločnosť Celgene o každom takomto prípade prostredníctvom Formulára pre tehotenstvo, ktorý je súčasťou materiálov pre lekára.

Kontaktné údaje spoločnosti Celgene, s. r. o.

Telefón: +421 2 32 638 000, Fax: +421 2 32 78 40 00, email: [drugsafetyslovakia@celgene.com](mailto:drugsafetyslovakia@celgene.com)

## Program prevencie gravidity

- Revlimid je štruktúralne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známy teratogén, ktorý u ľudí spôsobuje závažné, život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil Revlimid malformácie podobné talidomidu. Ak je Revlimid užívaný počas gravidity, očakáva sa teratogénny účinok u ľudí.
- **Revlimid je kontraindikovaný počas gravidity.** Revlimid je kontraindikovaný aj u žien, ktoré môžu otehotnieť, ak nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie gravidity.
- Program prevencie gravidity je opísaný v Algoritme pre lekárov.

**Ženy, ktoré nemôžu otehotnieť**, musia spĺňať nasledujúce podmienky:

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

Ak si nie ste istý, či pacientka spĺňa tieto kritériá, odporučte ju na posúdenie ku gynekológovi.

**Ženy, ktoré môžu otehotnieť**, musia (aj v prípade, že majú amenoreu) :

- absolvovať poradenstvo s lekárom o očakávanom teratogénnom účinku Revlimidu a potrebe prevencie gravidity,
- používať jednu účinnú antikoncepčnú metódu počas 4 týždňov pred začatím liečby, počas liečby a 4 týždne po ukončení liečby Revlimidom a aj počas prerušenia liečby,
- alebo sa zaviazat' k úplnej a nepretržitej sexuálnej abstinencii,
- pod dohľadom lekára vykonať tehotenský test po 4 týždňoch užívania antikoncepcie, ďalej v 4-týždňových intervaloch počas liečby (aj počas prerušenia liečby) a 4 týždne po jej ukončení. Tehotenský test s citlivosťou minimálne 25 mIU/ml musí byť negatívny a musia ho vykonať aj ženy, ktoré sa zaviazali k sexuálnej abstinencii,
- byť upozornené, že v prípade tehotenstva počas liečby Revlimidom musia okamžite ukončiť liečbu a ihneď informovať lekára,
- byť upozornené, aby informovali gynekológa predpisujúceho antikoncepciu o užívaní Revlimidu,
- byť upozornené, aby vás informovali o zmene alebo prerušení antikoncepcie.

Ak pacientka nepoužíva žiadnu metódu antikoncepcie, má byť odoslaná ku gynekológovi na odporúčenie a začatie účinnej antikoncepcie.

Vhodné metódy účinnej antikoncepcie sú napríklad:

- implantát,
- vnútromaternicové teliesko uvoľňujúce levonorgestrel,
- depotný medroxyprogesterónacetát,
- sterilizácia podviazaním vajíčkovodov,
- pohlavný styk výhradne s mužom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvoma negatívnymi rozbormi spermy,
- antikoncepčné tablety na inhibíciu ovulácie, ktoré obsahujú iba progesterón /t.j. desogestrel/.

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho trombembolizmu u pacientov s MM užívajúcich lenalidomid s dexametazónom, a v menšej miere u pacientov s MDS užívajúcich monoterapiu lenalidomidom, sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky. Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho trombembolizmu pokračuje 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa počas súbežnej liečby dexametazónom môže znížiť.

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 potenciálneho rizika infekcie v čase zavádzania a straty menštruačnej krvi, čo môže ohroziť pacientky s neutropéniou alebo trombocytopeniou.

## Muži

- vzhľadom na očakávané teratogénne riziko Revlimidu je potrebná prevencia gravidity u partnerky,
- Revlimid je prítomný v sperme. Všetci pacienti preto musia používať kondóm počas celej liečby, ako aj počas prerušenia liečby a ešte 7 dní po ukončení liečby, ak ich partnerka je tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú metódu antikoncepcie,
- pacientov treba upozorniť, že ak partnerka otehotnie počas ich liečby Revlimidom alebo krátko po jej ukončení, má pacient okamžite informovať svojho lekára a partnerka má okamžite informovať svojho gynekológa.

## Postup v prípade podozrenia na tehotenstvo

- okamžite ukončiť liečbu u pacientky,
- odporučiť pacientku/partnerku pacienta ku gynekológovi,
- nahlásiť tehotenstvo spoločnosti Celgene prostredníctvom Formulára pre tehotenstvo,
- spoločnosť Celgene vás požiada o poskytnutie informácií o priebehu tehotenstva.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

### **Hlásenie nežiaducich účinkov**

Bezpečnosť liečby je prvoradá. V rámci kontinuálneho monitorovania bezpečnosti liečby vás žiadame o nahlásenie nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytli počas liečby Revlimidom. Formulár Správa o nežiaducom účinku sa nachádza v materiáloch pre lekára.

Hlásenia posielajte na adresu:

#### **Celgene, s. r. o.**

Prievozska 4B

821 09 Bratislava

Tel: + 421 2 32 638 000

Fax: + 421 2 32 784 000

email: [drugsafetyslovakia@celgene.com](mailto:drugsafetyslovakia@celgene.com)

#### **Štátny ústav pre kontrolu liečiv**

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

tel: +421 2 50 701 206, fax: +421 2 50 701 237

email: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

webový formulár: <https://portal.sukl.sk/eskadra>