ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ή 25 mg λεναλιδομίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι πράσινο, το σώμα του καψακίου είναι πράσινο με εντυπωμένη την ένδειξη 2.5 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 4, μήκος 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι μπλε, το σώμα του καψακίου είναι μπλε με εντυπωμένη την ένδειξη 5 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 2, μήκος 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι καφέ, το σώμα του καψακίου είναι καφέ με εντυπωμένη την ένδειξη 7.5 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 1, μήκος 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι πράσινο, το σώμα του καψακίου είναι καφέ με εντυπωμένη την ένδειξη 10 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 0, μήκος 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι καφέ, το σώμα του καψακίου είναι μπλε με εντυπωμένη την ένδειξη 15 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 2, μήκος 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι πράσινο, το σώμα του καψακίου είναι μπλε με εντυπωμένη την ένδειξη 20 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 1, μήκος 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια

Το καπάκι του καψακίου είναι καφέ, το σώμα του καψακίου είναι καφέ με εντυπωμένη την ένδειξη 25, σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 0, μήκος 21 ± 1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πολλαπλό μυέλωμα

Το Lenalidomide Krka d.d. ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Το Lenalidomide Krka d.d. ως θεραπεία συνδυασμού με δεξαμεθαζόνη ή βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, ή μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (βλ. παράγραφο 4.2) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση.

Το Lenalidomide Krka d.d. σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, στους οποίους έχει χορηγηθεί τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Το Lenalidomide Krka d.d. ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις λόγω μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων χαμηλού ή μεσαίου-1 κινδύνου που σχετίζονται με τη μεμονωμένη κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5, όταν άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι ανεπαρκείς ή ακατάλληλες.

Οζώδες λέμφωμα

Το Lenalidomide Krka d.d. σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (αντίσωμα έναντι του CD20) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οζώδες λέμφωμα (Βαθμού 1-3α) που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Για όλες τις ενδείξεις που περιγράφονται παρακάτω:
- Η δόση τροποποιείται με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Οι προσαρμογές της δόσης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά την επανέναρξη της θεραπείας, συνιστώνται για την αντιμετώπιση Βαθμού 3 ή 4 θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας, ή άλλης τοξικότητας Βαθμού 3 ή 4, η οποία κρίνεται ότι σχετίζεται με τη λεναλιδομίδη.
  Σε περίπτωση ουδετεροπενίας, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση αυξητικών παραγόντων στη διαχείριση του ασθενούς.
- Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από μια δόση που παραλείφθηκε, ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από την κανονική ώρα λήψης μιας δόσης που παραλείφθηκε, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει τη δόση, αλλά να πάρει την επόμενη δόση κατά την κανονική ώρα την επόμενη ημέρα.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώληση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Δοσολογία

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα (ΝΔΠΜ)

Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) είναι < 1,0 x 10^9/l, και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 50 x 10^9/l.

Συνιστώμενη δόση
Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λεναλιδομίδης είναι 25 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών.
Η συνιστώμενη δόση της δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη ανοχή.

Βήματα μείωσης της δόσης

	Λεναλιδομίδη[α]	Δεξαμεθαζόνη[α]
Δόση έναρξης	25 mg	40 mg
Επίπεδο δόσης -1	20 mg	20 mg
Επίπεδο δόσης -2	15 mg	12 mg
Επίπεδο δόσης -3	10 mg	8 mg
Επίπεδο δόσης -4	5 mg	4 mg
Επίπεδο δόσης -5	2,5 mg	Δεν εφαρμόζεται

[α] Η διαχείριση της μείωσης της δόσης για αμφότερα τα προϊόντα μπορεί να γίνει ανεξάρτητα

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε < 25 x 10^9/l	Παύση της χορήγησης δόσης λεναλιδομίδης για το υπόλοιπο του κύκλου[α]
Επανέλθουν σε ≥ 50 x 10^9/l	Μείωση κατά ένα επίπεδο δόσης όταν η χορήγηση δόσης επανεκκινηθεί στον επόμενο κύκλο

[α] Σε περίπτωση εμφάνισης δοσοπεριοριστικής τοξικότητας (Dose limiting toxicity, DLT) μετά την ημέρα 15 ενός κύκλου, η χορήγηση δόσης λεναλιδομίδης θα διακόπτεται για τουλάχιστον το υπόλοιπο του τρέχοντος κύκλου 28 ημερών.

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία[α]
Μειωθεί για πρώτη φορά σε < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 1 x 10^9/l όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στη δόση έναρξης άπαξ ημερησίως
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες, εκτός της ουδετεροπενίας	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης άπαξ ημερησίως.

[α] Κατά την κρίση του ιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να διατηρηθεί το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

Για αιματολογική τοξικότητα η δόση της λεναλιδομίδης μπορεί να εισαχθεί εκ νέου στο αμέσως υψηλότερο επίπεδο δόσης (έως και τη δόση έναρξης) μετά τη βελτίωση της λειτουργίας του μυελού των οστών (καμία αιματολογική τοξικότητα για τουλάχιστον 2 διαδοχικούς κύκλους: ANC ≥ 1,5 x 10^9/l με αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 100 x 10^9/l κατά την έναρξη ενός νέου κύκλου).
Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη ακολουθούμενες από λεναλιδομίδη

Φαρμακευτική πορεία του οποίου η ένδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

και δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Αρχική θεραπεία: Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη
Η λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) είναι < 1,0 x 10^9/l και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 50 x 10^9/l.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 25 mg λεναλιδομίδης από του στόματος άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1-14 κάθε κύκλου 21 ημερών σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη. Η βορτεζομίμπη θα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση (1,3 mg/m^2 επιφάνειας σώματος) δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 κάθε κύκλου 21 ημερών. Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, το πρόγραμμα και τις προσαρμογές της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με τη λεναλιδομίδη, βλ. Παράγραφο 5.1 και την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Συνιστώνται έως οκτώ κύκλοι θεραπείας 21 ημερών (24 εβδομάδες αρχικής θεραπείας).

Συνεχόμενη θεραπεία: Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη
Συνεχίστε τα 25 mg λεναλιδομίδης από του στόματος άπαξ ημερησίως τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Βήματα μείωσης της δόσης

	Λεναλιδομίδη[α]
Δόση έναρξης	25 mg
Επίπεδο δόσης -1	20 mg
Επίπεδο δόσης -2	15 mg
Επίπεδο δόσης -3	10 mg
Επίπεδο δόσης -4	5 mg
Επίπεδο δόσης -5	2,5 mg

[α] Η διαχείριση της μείωσης της δόσης για όλα τα προϊόντα μπορεί να γίνει ανεξάρτητα

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε < 30 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθουν σε ≥ 50 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από 30 x 10^9/l Επανέλθουν σε ≥ 50 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης άπαξ ημερησίως

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία[α]
Μειωθεί για πρώτη φορά σε < 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθει σε ≥ 1 x 10^9/l όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στη δόση έναρξης άπαξ ημερησίως
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες, εκτός της ουδετεροπενίας	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από < 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης άπαξ ημερησίως.

[α] Κατά την κρίση του ιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να διατηρηθεί το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

<u>Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ακολουθούμενες από λεναλιδομίδη συντήρησης σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση</u>

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι < 1,5 x 10^9/l, και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 75 x 10^9/l.

Συνιστώμενη δόση
Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι λεναλιδομίδη 10 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών για έως και 9 κύκλους, μελφαλάνη 0,18 mg/kg χορηγούμενα από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 4 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών, πρεδνιζόνη 2 mg/kg χορηγούμενα από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 4 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Οι ασθενείς που ολοκληρώνουν 9 κύκλους ή που αδυνατούν να ολοκληρώσουν τη θεραπεία συνδυασμού λόγω μη ανοχής λαμβάνουν μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη ως εξής: 10 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Βήματα μείωσης της δόσης

	Λεναλιδομίδη	Μελφαλάνη	Πρεδνιζόνη
Δόση έναρξης	10 mg[α]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Επίπεδο δόσης -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Επίπεδο δόσης -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Επίπεδο δόσης -3	2,5 mg	Δεν εφαρμόζεται	0,25 mg/kg

[α] Εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να διατηρηθεί το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν για πρώτη φορά σε < 25 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθουν σε ≥ 25 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης και μελφαλάνης στο επίπεδο δόσης -1
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από 30 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθουν σε ≥ 30 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -2 ή -3) άπαξ ημερησίως.

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία[α]
Μειωθεί για πρώτη φορά σε < 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στη δόση έναρξης άπαξ ημερησίως
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες, εκτός της ουδετεροπενίας	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από < 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης άπαξ ημερησίως.

[α] Κατά την κρίση του ιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να διατηρηθεί το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

Λεναλιδομίδη συντήρησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (autologous stem cell transplantation - ASCT)

Η λεναλιδομίδη συντήρησης θα πρέπει να ξεκινά μετά από επαρκή αιματολογική αποκατάσταση μετά από ASCT σε ασθενείς χωρίς ένδειξη εξέλιξης. Η λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι < 1,0 x 10^9/l και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 75 x 10^9/l.

Συνιστώμενη δόση
Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10 mg λεναλιδομίδης χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως συνεχόμενα (κατά τις ημέρες 1 έως 28 σε επαναλαμβανόμενους κύκλους 28 ημερών), μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη ανοχή. Μετά από 3 κύκλους λεναλιδομίδης συντήρησης, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως, εάν είναι ανεκτή.

Βήματα μείωσης της δόσης

	Δόση έναρξης (10 mg)	Σε περίπτωση αύξησης της δόσης (15 mg)[α]
Επίπεδο δόσης -1	5 mg	10 mg
Επίπεδο δόσης -2	5 mg (ημέρες 1-21 κάθε 28 ημέρες)	5 mg
Επίπεδο δόσης -3	Δεν εφαρμόζεται	5 mg (ημέρες 1-21 κάθε 28 ημέρες)
	Μην χορηγείτε δόση κάτω των 5 mg (ημέρες 1-21 κάθε 28 ημέρες)	

[α] Μετά από 3 κύκλους λεναλιδομίδης συντήρησης, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως, εάν είναι ανεκτή.

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε < 30 x 10^9/l Επανέλθουν σε ≥ 30 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από 30 x 10^9/l Επανέλθουν σε ≥ 30 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης άπαξ ημερησίως

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία[α]
Μειωθεί σε < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης άπαξ ημερησίως.

[α] Κατά την κρίση του ιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να διατηρηθεί το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

Πολλαπλό μυέλωμα με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι < 1,0 x 10^9/l, και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 75 x 10^9/l ή, ανάλογα με τη διήθηση του μυελού των οστών από πλασματοκύτταρα, αριθμός αιμοπεταλίων < 30 x 10^9/l.

Συνιστώμενη δόση
Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λεναλιδομίδης είναι 25 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12 και 17 έως 20 κάθε κύκλου 28 ημερών για τους πρώτους 4 κύκλους θεραπείας και στη συνέχεια 40 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 4 κάθε 28 ημέρες.

Φαρμακευτικό προϊόν που η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά ποια δόση δεξαμεθαζόνης πρέπει να χρησιμοποιείται, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση του ασθενούς και της ασθένειάς του.

Βήματα μείωσης της δόσης

Δόση έναρξης	25 mg
Επίπεδο δόσης -1	15 mg
Επίπεδο δόσης -2	10 mg
Επίπεδο δόσης -3	5 mg

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν για πρώτη φορά σε < 30 x 10^9/l Επανέλθουν σε ≥ 30 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από 30 x 10^9/l Επανέλθουν σε ≥ 30 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -2 ή -3) άπαξ ημερησίως Μην χορηγείτε δόση μικρότερη των 5 mg άπαξ ημερησίως.

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία[α]
Μειωθεί για πρώτη φορά σε < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στη δόση έναρξης άπαξ ημερησίως
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες, εκτός της ουδετεροπενίας	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο επίπεδο δόσης -1 άπαξ ημερησίως
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -1,-2 ή -3) άπαξ ημερησίως Μην χορηγείτε δόση μικρότερη των 5 mg άπαξ ημερησίως.

[α]Κατά την κρίση του ιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και να διατηρηθεί το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι < 0,5 x 10^9/l και/ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι < 25 x 10^9/l.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λεναλιδομίδης είναι 10 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών.

Βήματα μείωσης της δόσης

Δόση έναρξης	10 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 κάθε 28 ημέρες
Επίπεδο δόσης -1	5 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 28 κάθε 28 ημέρες
Επίπεδο δόσης -2	2,5 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 28 κάθε 28 ημέρες
Επίπεδο δόσης -3	2,5 mg κάθε δεύτερη ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 28 κάθε 28 ημέρες

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε < 25 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη

Φαρμακευτικό Προϊόν που η δραστικότητα δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επανέλθουν σε ≥ 25 x 10^9/l - < 50 x 10^9/l τουλάχιστον 2 φορές για ≥ 7 ημέρες ή όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέλθει σε ≥ 50 x 10^9/l οποιαδήποτε στιγμή	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -1, -2 ή -3)

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθεί σε < 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη
Επανέλθει σε ≥ 0,5 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -1, -2 ή -3)

Διακοπή της λεναλιδομίδης
Ασθενείς χωρίς τουλάχιστον μια ελάσσονα ερυθροποιητική ανταπόκριση εντός 4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, που αποδεικνύεται από μια μείωση τουλάχιστον κατά 50% των απαιτήσεων μετάγγισης ή, σε περιπτώσεις που δεν απαιτείται μετάγγιση, μια αύξηση 1 g/dl της αιμοσφαιρίνης, θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία με λεναλιδομίδη.

Οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι < 1 x 10^9/l και/ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι < 50 x 10^9/l εκτός εάν αποτελεί επακόλουθο σε λέμφωμα διήθησης του μυελού των οστών.

Συνιστώμενη δόση
Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λεναλιδομίδης είναι 20 mg χορηγούμενα από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών για έως 12 κύκλους θεραπείας. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της ριτουξιμάμπης είναι 375 mg/m^2 ενδοφλέβια (IV) κάθε εβδομάδα στον κύκλο 1 (ημέρες 1, 8, 15 και 22) και την ημέρα 1 κάθε κύκλου 28 ημερών για τους κύκλους 2 έως 5.

Βήματα μείωσης της δόσης

Δόση έναρξης	20 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1-21, κάθε 28 ημέρες
Επίπεδο δόσης -1	15 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1-21, κάθε 28 ημέρες
Επίπεδο δόσης -2	10 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1-21, κάθε 28 ημέρες
Επίπεδο δόσης -3	5 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1-21, κάθε 28 ημέρες

Για προσαρμογές της δόσης λόγω τοξικότητας με τη ριτουξιμάμπη, ανατρέξτε στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε < 50 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη και διεξαγωγή CBC τουλάχιστον κάθε 7 ημέρες
Επανέλθουν σε ≥ 50 x 10^9/l	Επανεκκίνηση στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -1)
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από ≥ 50 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη και διεξαγωγή CBC τουλάχιστον κάθε 7 ημέρες
Επανέλθουν σε ≥ 50 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -2, -3). Μην χορηγείτε δόση μικρότερη του επιπέδου δόσης -3.

Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) - ουδετεροπενία

Όταν ο ANC	Συνιστώμενη πορεία[α]

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Μειωθεί σε < 1,0 x 10^9/l για τουλάχιστον 7 ημέρες ή Μειωθεί σε < 1,0 x 10^9/l με σχετιζόμενο πυρετό (θερμοκρασία σώματος ≥ 38,5°C) ή Μειωθεί σε < 0,5 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη και διεξαγωγή CBC τουλάχιστον κάθε 7 ημέρες
Επανέλθει σε ≥ 1,0 x 10^9/l	Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -1)
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από 1,0 x 10^9/l για τουλάχιστον 7 ημέρες ή πτώση σε < 1,0 x 10^9/l με σχετιζόμενο πυρετό (θερμοκρασία σώματος ≥ 38,5°C) ή πτώση σε < 0,5 x 10^9/l Επανέλθει σε ≥ 1,0 x 10^9/l	Διακοπή θεραπείας με λεναλιδομίδη και διεξαγωγή CBC τουλάχιστον κάθε 7 ημέρες Επανεκκίνηση λεναλιδομίδης στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -2, -3). Μην χορηγείτε δόση μικρότερη του επιπέδου δόσης -3.

[α] Κατά την κρίση του ιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, να προστεθεί παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF)

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)
Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή για το TLS (αλλοπουρινόλη, ρασμπουρικάση ή ισοδύναμο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος) και να είναι καλά ενυδατωμένοι (από του στόματος) κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας του πρώτου κύκλου ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα αν ενδείκνυται κλινικά. Προκειμένου να παρακολουθούνται για TLS, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοχημικό έλεγχο κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και όπως ενδείκνυται κλινικά.
Η λεναλιδομίδη μπορεί να συνεχιστεί (δόση συντήρησης) σε ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο TLS ή με κλινικά επιβεβαιωμένο TLS Βαθμού 1 ή κατά την κρίση του ιατρού, μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο και συνεχίστε τη λεναλιδομίδη. Θα πρέπει να παρασχεθεί εντατική ενδοφλέβια ενυδάτωση και κατάλληλη ιατρική διαχείριση σύμφωνα με την τοπική συνήθη θεραπεία, μέχρι τη διόρθωση των ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών. Ενδέχεται να χρειαστεί αγωγή με ρασμπουρικάση για τη μείωση της υπερουριχαιμίας. Η νοσηλεία του ασθενούς εναπόκειται στην κρίση του ιατρού.
Σε ασθενείς με κλινικά επιβεβαιωμένο TLS Βαθμού 2 έως 4, διακόψτε τη λεναλιδομίδη και πραγματοποιήστε βιοχημικό έλεγχο κάθε εβδομάδα ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Θα πρέπει να παρασχεθεί εντατική ενδοφλέβια ενυδάτωση και κατάλληλη ιατρική διαχείριση σύμφωνα με την τοπική συνήθη θεραπεία, μέχρι τη διόρθωση των ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών. Η αγωγή με ρασμπουρικάση και η νοσηλεία εναπόκεινται στην κρίση του ιατρού. Όταν το TLS υποχωρήσει σε Βαθμού 0, ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στην αμέσως χαμηλότερη δόση κατά την κρίση του ιατρού (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου
Κατά την κρίση τού ιατρού, η λεναλιδομίδη μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς με αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (TFR) Βαθμού 1 ή 2 χωρίς διακοπή ή τροποποίηση. Κατά την κρίση του ιατρού, μπορεί να χορηγηθεί αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), κορτικοστεροειδή περιορισμένης διάρκειας και/ή ναρκωτικά αναλγητικά. Σε ασθενείς με TFR Βαθμού 3 ή 4, διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη και ξεκινήστε αγωγή με ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή και/ή ναρκωτικά αναλγητικά. Όταν η TFR υποχωρήσει σε ≤ Βαθμού 1, ξαναρχίστε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη στο ίδιο επίπεδο δόσης για τον υπόλοιπο κύκλο. Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν θεραπεία για τη διαχείριση των συμπτωμάτων, σύμφωνα με τις οδηγίες για τη θεραπεία της TFR Βαθμού 1 και 2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Όλες οι ενδείξεις

Για άλλες τοξικότητες Βαθμού 3 ή 4 που κρίνονται ότι σχετίζονται με τη λεναλιδομίδη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει εκ νέου μόνο στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όταν η τοξικότητα υποχωρήσει σε ≤ Βαθμού 2, ανάλογα με την κρίση του ιατρού.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της λεναλιδομίδης θα πρέπει να εξετάζεται για δερματικό εξάνθημα Βαθμού 2 ή 3. Η λεναλιδομίδη πρέπει να διακόπτεται για αγγειοοίδημα, αναφυλακτική αντίδραση, εξάνθημα Βαθμού 4, αποφολιδωτικό ή πομφολυγώδες εξάνθημα, ή σε περίπτωση υποψίας συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ή φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), και δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει μετά τη διακοπή λόγω αυτών των αντιδράσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η λεναλιδομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 18 ετών για λόγους ασφάλειας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι
Τα παρόντα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2. Η λεναλιδομίδη έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας μέχρι 91 ετών και σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ηλικίας έως και 95 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται προσοχή κατά την επιλογή της δοσολογίας και συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση
Ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας 75 ετών και άνω θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν το ενδεχόμενο λήψης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, η δόση έναρξης της δεξαμεθαζόνης είναι 20 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου θεραπείας 28 ημερών.

Δεν προτείνεται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη.

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Η συνδυασμένη θεραπεία με λεναλιδομίδη ήταν λιγότερο ανεκτή σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας άνω των 75 ετών σε σύγκριση με το νεότερο σε ηλικία πληθυσμό. Αυτοί οι ασθενείς διέκοπταν σε υψηλότερο ποσοστό λόγω μη ανοχής (ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες), σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 75 ετών.

Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία
Το ποσοστό των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας 65 ετών ή άνω δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της ομάδας λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης. Δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και ασθενών μικρότερης ηλικίας, αλλά μια μεγαλύτερη προδιάθεση στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Για ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη, δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών και ασθενών μικρότερης ηλικίας.

Οζώδες λέμφωμα
Για ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ριτουξιμάμπη, η συνολική συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοια για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
Η λεναλιδομίδη απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Ασθενείς με μεγαλύτερο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να έχουν διαταραγμένη ανοχή στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την επιλογή της δόσης και συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και πολλαπλό μυέλωμα, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή οζώδες λέμφωμα.
Οι ακόλουθες προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά την έναρξη της θεραπείας και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Δεν υπάρχει εμπειρία σε δοκιμές φάσης 3 με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, απαιτεί αιμοκάθαρση).

Πολλαπλό μυέλωμα

Νεφρική λειτουργία (CLcr)	**Προσαρμογή της δόσης**
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg άπαξ ημερησίως[1]
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 30 ml/min, δεν απαιτεί αιμοκάθαρση)	7,5 mg άπαξ ημερησίως[2] 15 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα
Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, απαιτεί αιμοκάθαρση)	5 mg άπαξ ημερησίως. Κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η δόση πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση.

[1] Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg άπαξ ημερησίως μετά από 2 κύκλους, εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία και ανέχεται τη θεραπεία.
[2] Σε χώρες όπου διατίθεται το καψάκιο των 7,5 mg.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Νεφρική λειτουργία (CLcr)	**Προσαρμογή της δόσης**	
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Δόση έναρξης	5 mg άπαξ ημερησίως (ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
	Επίπεδο δόσης -1*	2,5 mg άπαξ ημερησίως (ημέρες 1 έως 28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
	Επίπεδο δόσης -2*	2,5 mg μια φορά κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρες 1 έως 28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 30 ml/min, δεν απαιτεί αιμοκάθαρση)	Δόση έναρξης	2,5 mg άπαξ ημερησίως (ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
	Επίπεδο δόσης -1*	2,5 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρες 1 έως 28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
	Επίπεδο δόσης -2*	2,5 mg δύο φορές την εβδομάδα (ημέρες 1 έως 28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (ESRD)	Δόση έναρξης	2,5 mg άπαξ ημερησίως (ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

(CLcr < 30 ml/min, απαιτεί αιμοκάθαρση) Κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η δόση πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση.	Επίπεδο δόσης -1*	2,5 mg κάθε δεύτερη ημέρα (ημέρες 1 έως 28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
	Επίπεδο δόσης -2*	2,5 mg δύο φορές την εβδομάδα (ημέρες 1 έως 28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)

*Συνιστώμενα βήματα μείωσης της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά την επανέναρξη της θεραπείας για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4, ή άλλης τοξικότητας Βαθμού 3 ή 4, η οποία κρίνεται ότι σχετίζεται με τη λεναλιδομίδη, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Οζώδες λέμφωμα

Νεφρική λειτουργία (CLcr)	**Προσαρμογή της δόσης** (ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών)
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg άπαξ ημερησίως[1,2]
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 30 ml/min, δεν απαιτεί αιμοκάθαρση)	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα[3]
Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, απαιτεί αιμοκάθαρση)	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα[3]

[1] Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg άπαξ ημερησίως μετά από 2 κύκλους, εάν ο ασθενής έχει ανεχθεί τη θεραπεία.
2 Για ασθενείς σε δόση έναρξης 10 mg, σε περίπτωση μείωσης δόσης για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4, ή άλλης τοξικότητας Βαθμού 3 ή 4. Τοξικότητα η οποία κρίνεται ότι σχετίζεται με τη λεναλιδομίδη, μην χορηγείτε δόση μικρότερη των 5 mg κάθε δεύτερη ημέρα ή 2,5 mg άπαξ ημερησίως.
3 Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ESRD αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Μετά την έναρξη θεραπείας με λεναλιδομίδη, επόμενη τροποποίηση της δόσης λεναλιδομίδης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να βασίζεται στην ανοχή του εκάστοτε ασθενούς στη θεραπεία, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
Η λεναλιδομίδη δεν έχει επίσημα μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν ειδικές δοσολογικές συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.
Τα καψάκια Lenalidomide Krka d.d. θα πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος περίπου την ίδια ώρα τις προγραμματισμένες ημέρες. Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται, να σπάζονται ή να μασώνται (βλ. παράγραφο 6.6). Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό, με ή χωρίς φαγητό.

Τα καψάκια λεναλιδομίδης δεν πρέπει να πιέζονται μέσω του φύλλου της συσκευασίας κυψέλης καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει καταστροφή του καψακίου. Το καψάκιο πρέπει να αφαιρείται από τη συσκευασία αφαιρώντας το φύλλο από μία ξεχωριστή μονάδα κυψέλης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
  Έγκυες γυναίκες.
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός εάν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν η λεναλιδομίδη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

συμβουλεύεστε την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος πριναπό την έναρξη της θεραπείας.

Προειδοποίηση εγκυμοσύνης

Η λεναλιδομίδη σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι μια γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, απειλητικές για τη ζωή. Η λεναλιδομίδη προκάλεσε σε πιθήκους δυσπλασίες παρόμοιες με αυτές που περιγράφηκαν για τη θαλιδομίδη (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Σε περίπτωση που η λεναλιδομίδη ληφθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η τερατογόνος επίδραση της λεναλιδομίδης στους ανθρώπους είναι αναμενόμενη.

Οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης πρέπει να ικανοποιούνται για όλες τις ασθενείς, εκτός εάν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ότι η ασθενής δεν έχει δυνατότητα τεκνοποίησης.

Κριτήρια για γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης

Μια γυναίκα ασθενής ή σύντροφος ενός άνδρα ασθενούς θεωρείται ότι έχει δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν ικανοποιείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία ≥ 50 ετών και φυσιολογικά αμηνορροϊκή για ≥ 1 έτος (Η αμηνόρροια μετά από αντικαρκινική θεραπεία ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν αποκλείει δυνατότητα τεκνοποίησης).
- Πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, επιβεβαιωμένη από ειδικό γυναικολόγο
- Προηγούμενη αμφοτερόπλευρη σαλπιγγοωοθηκεκτομή ή υστερεκτομή
- ΧΥ γονότυπος, σύνδρομο Turner, αγενεσία της μήτρας.

Ενημέρωση

Η λεναλιδομίδη αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν ικανοποιούνται όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- Η ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο έμβρυο.
- Κατανοεί την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Ακόμα και στην περίπτωση που μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι ικανή να συμμορφώνεται με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις ενδεχόμενες συνέπειες της κύησης και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του ιατρού σε περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας ευθύς αμέσως μετά τη συνταγογράφηση της λεναλιδομίδης, μετά από αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται σε τεστ εγκυμοσύνης τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπιγγικής στείρωσης.
- Η ασθενής βεβαιώνει ότι κατανοεί τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της λεναλιδομίδης.

Για άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν ότι η λεναλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δεν ανιχνεύεται στο ανθρώπινο σπέρμα 3 ημέρες μετά τη διακοπή της ουσίας σε υγιές άτομο (βλ. παράγραφο 5.2). Ως προφύλαξη και λαμβάνοντας υπόψη ειδικούς πληθυσμούς με παρατεταμένο χρόνο αποβολής, όπως σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, όλοι οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη πρέπει να ικανοποιούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Κατανοούν τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης εάν έχουν σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα ή μία γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία.

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- Κατανοούν την ανάγκη χρήσης προφυλακτικού εάν έχουν σεξουαλική επαφή με μια έγκυο γυναίκα ή με μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και αν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου), κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τις προσωρινές διακοπές της δόσης και/ή την οριστική διακοπή της θεραπείας.
- Κατανοούν ότι σε περίπτωση που προκύψει εγκυμοσύνη στη σύντροφο άνδρα ασθενούς ενόσω λάμβανε λεναλιδομίδη ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της λήψης λεναλιδομίδης, αυτός θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως το θεράποντα ιατρό του και επίσης συστήνεται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να διασφαλίσει τα ακόλουθα για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:
- Η ασθενής συμμορφώνεται με τις προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης επιβεβαίωσης ότι το έχει κατανοήσει επαρκώς.
- Η ασθενής έχει αποδεχθεί τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν τουλάχιστον μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με λεναλιδομίδη, ακόμα και σε περίπτωση διακοπής της δόσης, εκτός εάν η ασθενής δεσμευτεί για απόλυτη και συνεχή αποχή, η οποία θα επιβεβαιώνεται σε μηνιαία βάση. Εάν δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη, η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε κατάλληλα εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας για σχετικές συμβουλές, έτσι ώστε να ξεκινήσει η αντισύλληψη.

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν ως παραδείγματα κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης:
- Εμφύτευμα
- Ενδομητρικό σύστημα (intrauterine system, IUS) απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης
- «Αποθήκη» οξικής μεδροξυπρογεστερόνης
- Σαλπιγγική στείρωση
- Σεξουαλική επαφή μόνο με άνδρα που έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου. Η εκτομή του σπερματικού πόρου πρέπει να επιβεβαιωθεί με δύο αρνητικές αναλύσεις σπέρματος.
- Χάπια αναστολής της ωορρηξίας που περιέχουν μόνο προγεστερόνη (π.χ. δεσογεστρέλη)

Λόγω του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι λαμβάνουν λεναλιδομίδη σε θεραπεία συνδυασμού, και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που λαμβάνουν μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη, τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά χάπια δεν συνιστώνται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Εάν μια ασθενής χρησιμοποιεί από του στόματος χορηγούμενη συνδυασμένη αντισύλληψη, η ασθενής πρέπει να μετατάσσεται σε μία από τις αποτελεσματικές μεθόδους που παρατίθενται παραπάνω. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής συνεχίζει να υφίσταται για 4–6 εβδομάδες μετά τη διακοπή της από του στόματος χορηγούμενης συνδυασμένης αντισύλληψης. Η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών στεροειδών ενδέχεται να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα εμφυτεύματα και τα ενδομητρικά συστήματα απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης κατά την τοποθέτησή τους και ακανόνιστη κολπική αιμορραγία. Προφυλακτική λήψη αντιβιοτικών θα πρέπει να εξετάζεται, ειδικά στην περίπτωση ασθενών με ουδετεροπενία.

Ενδομητρικές συσκευές απελευθέρωσης χαλκού γενικά δεν συνιστώνται λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου λοίμωξης κατά την τοποθέτησή τους και καταμήνιας απώλειας αίματος, η οποία μπορεί να βλάψει ασθενείς με ουδετεροπενία ή θρομβοπενία.

Τεστ εγκυμοσύνης

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική, πρέπει να πραγματοποιούνται υπό ιατρική επίβλεψη τεστ εγκυμοσύνης με ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/ml για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, όπως αναφέρεται παρακάτω. Αυτή η απαίτηση συμπεριλαμβάνει γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες εφαρμόζουν απόλυτη και συνεχή αποχή. Ιδανικά, το τεστ εγκυμοσύνης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της λεναλιδομίδης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας
Όταν συνταγογραφείται η λεναλιδομίδη, θα πρέπει να πραγματοποιείται ένα τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης, ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στον συνταγογράφοντα ιατρό, εφόσον η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Το τεστ πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν αρχίζει τη θεραπεία με λεναλιδομίδη.

Παρακολούθηση και ολοκλήρωση της θεραπείας
Ένα τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εκτός στην περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπιγγικής στείρωσης. Αυτά τα τεστ εγκυμοσύνης πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στον συνταγογράφοντα ιατρό.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να μη δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλους και να επιστρέφουν τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στον φαρμακοποιό τους στο τέλος της θεραπείας για ασφαλή απόρριψη.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να δώσουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της λεναλιδομίδης.

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. παράγραφο 6.6).

Εκπαιδευτικά υλικά, περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Προκειμένου να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στη λεναλιδομίδη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό στους επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να τονίσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης της λεναλιδομίδης, να προσφέρει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για τεστ εγκυμοσύνης. Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τους άνδρες και τις γυναίκες ασθενείς σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης εγκυμοσύνης, όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης, και να παρέχει στους ασθενείς τα κατάλληλα εκπαιδευτικά φυλλάδια για τον ασθενή, την κάρτα ασθενούς και/ή ισοδύναμο μέσο, σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο εθνικό σύστημα κάρτας ασθενούς. Σε συνεργασία με την κάθε Εθνική Αρμόδια Αρχή έχει υλοποιηθεί ένα εθνικό ελεγχόμενο σύστημα διανομής. Το ελεγχόμενο σύστημα διανομής περιλαμβάνει τη χρήση μιας κάρτας ασθενούς και/ή ενός ισοδύναμου μέσου για συνταγογράφηση και/ή για ελέγχους χορήγησης, και τη συλλογή λεπτομερών στοιχείων σχετικά με την ένδειξη, προκειμένου να παρακολουθείται στενά η εκτός ενδείξεων χρήση εντός της χώρας. Ιδανικά, το τεστ εγκυμοσύνης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της λεναλιδομίδης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση και μετά από ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη. Η συνταγογράφηση για γυναίκες σε αναπαραγωγική

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ηλικία μπορεί να έχει μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδων σύμφωνα με τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα των ενδείξεων (βλ. παράγραφο 4.2) και οι συνταγογραφήσεις για όλους τους άλλους ασθενείς μπορεί να έχουν μέγιστη διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων.

Άλλες ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη, ιδιαιτέρως σε εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου και εντός των πρώτων 12 μηνών όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου – συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θρόμβωσης – θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα
Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (κυρίως εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής). Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό με το συνδυασμό της λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (κυρίως εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής) από ό,τι σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν λεναλιδομίδη σε θεραπεία συνδυασμού (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρομβοεμβολής (κυρίως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο) και παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη. Ο κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη από ό,τι σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν λεναλιδομίδη σε θεραπεία συνδυασμού.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή – συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θρόμβωσης – θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία). Ταυτόχρονη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων ή προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικών συμβάντων μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς. Συνεπώς, ερυθροποιητικοί παράγοντες ή άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης, όπως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν λεναλιδομίδη με δεξαμεθαζόνη. Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dl θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της χορήγησης των ερυθροποιητικών παραγόντων.

Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων θρομβοεμβολής. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ζητούν ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, θωρακικό άλγος και οίδημα των άνω ή κάτω άκρων. Θα πρέπει να συνιστάται η χρήση προφυλακτικών αντιθρομβωτικών φαρμακευτικών προϊόντων ειδικά σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης. Η απόφαση για τη λήψη αντιθρομβωτικών προφυλακτικών μέτρων θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου του κάθε ασθενούς.

Αν ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε θρομβοεμβολικά συμβάντα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ξεκινήσει συνήθης αντιπηκτική αγωγή. Όταν ο ασθενής σταθεροποιηθεί στην αντιπηκτική αγωγή και αντιμετωπιστούν οι τυχόν επιπλοκές του θρομβοεμβολικού

Φαρμακευτικό προϊόν υπό στενή κυκλοφορία δεν είναι πλέον σε ισχύ

συμβάντος, μπορεί να ξεκινήσει ξανά η θεραπεία με λεναλιδομίδη στην αρχική δόση ανάλογα με την εκτίμηση οφέλους- κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

Πνευμονική υπέρταση
Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης, ορισμένες θανατηφόρες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα υποκείμενης καρδιοπνευμονικής νόσου πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία
Στις κύριες δοσοπεριοριστικές τοξικότητες της λεναλιδομίδης συμπεριλαμβάνονται η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού και του τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος, του αριθμού των αιμοπεταλίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη θα πρέπει να διενεργείται κατά την επίσκεψη αναφοράς, κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας με λεναλιδομίδη και σε μηνιαία βάση εφεξής, για την παρακολούθηση για κυτταροπενίες. Σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, το σχήμα παρακολούθησης θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 3 εβδομάδες του κύκλου 1 (28 ημέρες), κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των κύκλων 2 έως 4 και κατόπιν κατά την έναρξη κάθε κύκλου. Ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή διακοπή και/ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση ουδετεροπενίας, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης αυξητικών παραγόντων στη θεραπεία του ασθενούς. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια.
Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων πετεχειών και επίσταξης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα ευαίσθητα στην πρόκληση αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.8, Αιμορραγικές διαταραχές).
Η συγχορήγηση λεναλιδομίδης με άλλους μυελοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT καιλαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης
Στις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μελέτη CALGB 100104 συμπεριλαμβάνονταν συμβάντα που αναφέρθηκαν μετά από χορήγηση υψηλής δόσης μελφαλάνης και ASCT (HDM/ASCT), καθώς και συμβάντα από την περίοδο θεραπείας συντήρησης. Μια δεύτερη ανάλυση ταυτοποίησε συμβάντα που παρουσιάστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης. Στη μελέτη IFM 2005-02, οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψαν μόνο από την περίοδο θεραπείας συντήρησης.

Συνολικά, ουδετεροπενία Βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε υψηλότερη συχνότητα στα σκέλη λεναλιδομίδης συντήρησης σε σύγκριση με τα σκέλη συντήρησης με εικονικό φάρμακο στις 2 μελέτες αξιολόγησης της λεναλιδομίδης συντήρησης σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που έχουν υποβληθεί σε ASCT (32,1% έναντι 26,7% [16,1% έναντι 1,8% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 16,4% έναντι 0,7% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα). Ανεπιθύμητες ενέργειες ουδετεροπενίας οφειλόμενες στη θεραπεία που οδήγησαν σε διακοπή της λεναλιδομίδης αναφέρθηκαν στο 2,2% των ασθενών στη μελέτη CALGB 100104 και το 2,4% των ασθενών στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα. Εμπύρετη ουδετεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκε σε παρόμοιες συχνότητες στα σκέλη λεναλιδομίδης συντήρησης σε σύγκριση με τα σκέλη συντήρησης με εικονικό φάρμακο σε αμφότερες τις μελέτες (0,4% έναντι 0,5% [0,4% έναντι 0,5% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 0,3% έναντι 0% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα). Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια και ενδέχεται να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας και/ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε υψηλότερη συχνότητα στα σκέλη λεναλιδομίδης συντήρησης σε σύγκριση με τα σκέλη συντήρησης με εικονικό φάρμακο σε μελέτες αξιολόγησης

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

της λεναλιδομίδης συντήρησης σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που έχουν υποβληθεί σε ASCT (37,5% έναντι 30,3% [17,9% έναντι 4,1% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 13,0% έναντι 2,9% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα). Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων πετεχειών και επιστάξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που πιθανώς να προκαλέσουν αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.8, Αιμορραγικές διαταραχές).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε χαμηλότερη συχνότητα στο σκέλος λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (RVd) σε σύγκριση με το συγκριτικό σκέλος Rd (2,7% έναντι 5,9%) στη μελέτη SWOG S0777. Εμπύρετη ουδετεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκε σε παρόμοιες συχνότητες στο σκέλος RVd και το σκέλος Rd (0,0% έναντι 0,4%). Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας και/ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος RVd σε σύγκριση με το συγκριτικό σκέλος Rd (17,2% έναντι 9,4%).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 παρατηρήθηκε στα σκέλη της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε μικρότερο βαθμό από ό,τι στο συγκριτικό σκέλος (8,5% σε Rd [συνεχή θεραπεία] και Rd18 [θεραπεία για 18 κύκλους διάρκειας 4 εβδομάδων] σε σύγκριση με 15% στο σκέλος μελφαλάνης/πρεδνιζόνης/θαλιδομίδης, βλ. παράγραφο 4.8). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 ήταν σύμφωνα με το συγκριτικό σκέλος (0,6% σε Rd και Rd18 ασθενών υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,7% στο σκέλος μελφαλάνης/πρεδνιζόνης/θαλιδομίδης, βλ. παράγραφο 4.8).

Θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε μικρότερο βαθμό στα σκέλη Rd και Rd18 από ό,τι στο συγκριτικό σκέλος (8,1% έναντι 11,1%, αντίστοιχα).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό μεμελφαλάνη και πρεδνιζόνη
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε κλινικές δοκιμές ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (34,1% στο σκέλος μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και λεναλιδομίδης ακολουθούμενες από λεναλιδομίδη [MPR+R] και μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και λεναλιδομίδη ακολουθούμενες από ασθενείς σε εικονικό φάρμακο [MPR+p] σε σύγκριση με 7,8% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPp+p, βλ. παράγραφο 4.8). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 παρατηρήθηκαν σπάνια (1,7% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPR+R/MPR+p σε σύγκριση με 0,0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPp+p, βλ. παράγραφο 4.8).

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας Βαθμού 3 και Βαθμού 4 (40,4% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPR+R/MPR+p σε σύγκριση με 13,7% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPp+p, βλ. παράγραφο 4.8).

Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (5,1% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,6% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη, βλ. παράγραφο 4.8). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 παρατηρήθηκαν σπάνια (0,6% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με

Φαρμακευτικό προϊόν υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει την ταχεία αναγνώριση νέων πληροφοριών ασφάλειας. Δεν είναι απαραίτητο να σημειώσετε τις αντιδράσεις που εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο σε ισχύ

εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη, βλ. παράγραφο 4.8).

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας Βαθμού 3 και Βαθμού 4 (9,9% και 1,4% αντιστοίχως σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 2,3% και 0,0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη, βλ. παράγραφο 4.8).

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Η θεραπεία με λεναλιδομίδη σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας Βαθμού 3 και 4 σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Οζώδες λέμφωμα
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 σε σύγκριση με ασθενείς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης. Η εμπύρετη ουδετεροπενία και η θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν πιο συχνά στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του θυρεοειδούς
Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού. Συνιστάται βέλτιστος έλεγχος συννοσηρών καταστάσεων που επηρεάζουν τη λειτουργία του θυρεοειδούς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται αρχική και συνεχιζόμενη παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς.

Περιφερική νευροπάθεια
Η λεναλιδομίδη σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη, η οποία είναι γνωστό ότι προκαλεί σοβαρή περιφερική νευροπάθεια. Δεν υπήρξε αύξηση στην περιφερική νευροπάθεια που παρατηρήθηκε με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ή μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη ή με τη μακροχρόνια χρήση της λεναλιδομίδης για τη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος.

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με ενδοφλέβια βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα περιφερικής νευροπάθειας. Η συχνότητα ήταν χαμηλότερη όταν η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε υποδόρια. Για πρόσθετες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.8 και την ΠΧΠ για τη βορτεζομίμπη.

Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου και σύνδρομο λύσης όγκου
Δεδομένου ότι η λεναλιδομίδη έχει αντι-νεοπλασματική δράση, είναι δυνατόν να εμφανιστούν οι επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου (TLS). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις TLS και αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (TFR), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.8). Κίνδυνο για TLS και TFR διατρέχουν ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς ξεκινούν θεραπεία με λεναλιδομίδη. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου ή της κλιμάκωσης της δόσης, και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Οζώδες λέμφωμα
Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση και αξιολόγηση για TFR. Η αναζωπύρωση όγκου μπορεί να μιμηθεί PD. Ασθενείς που εμφάνισαν TFR Βαθμού 1 και 2 έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ΜΣΑΦ και/ή ναρκωτικά αναλγητικά για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της TFR. Η απόφαση σχετικά με τη λήψη θεραπευτικών μέτρων για TFR θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική κλινική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση και αξιολόγηση για TLS. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένοι και να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή για το TLS, καθώς και να υποβάλλονται κάθε εβδομάδα σε βιοχημικό έλεγχο κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου ή με

Φαρμακευτικό προϊόν που ορίζεται από την ιατρική συνταγή μόνο για την αρχική διανομή στο φαρμακείο

μεγαλύτερα χρονικά μεσοδιαστήματα, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις
Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των SJS, TEN και DRESS, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από αυτούς που τους συνταγογραφούν το φάρμακο και θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εκδηλώσουν αυτά τα συμπτώματα. Η θεραπεία με λεναλιδομίδη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης, αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε υποψία SJS, TEN ή DRESS, και δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά από διακοπή λόγω τέτοιων αντιδράσεων. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της λεναλιδομίδης σε περίπτωση άλλων μορφών δερματικής αντίδρασης, αναλόγως της σοβαρότητας. Οι ασθενείς που είχαν προηγούμενες αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη θεραπεία με θαλιδομίδη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ λεναλιδομίδης και θαλιδομίδης. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρού εξανθήματος που σχετίζεται με θεραπεία με θαλιδομίδη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν λεναλιδομίδη.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες
Μια αύξηση των δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών (SPM) έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (3,98 ανά 100 ατομο-έτη) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (1,38 ανά 100 ατομο-έτη). Οι μη διηθητικές SPM περιλαμβάνουν δερματικά καρκινώματα εκ βασικών ή πλακωδών κυττάρων. Η πλειοψηφία των διηθητικών SPMs ήταν κακοήθειες συμπαγών όγκων.

Σε κλινικές δοκιμές ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση, έχει παρατηρηθεί μια αύξηση 4,9 φορές στη συχνότητα εμφάνισης αιματολογικών SPM (περιπτώσεις οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) και MDS) σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη μέχρι την εξέλιξη (1,75 ανά 100 ατομο-έτη) σε σύγκριση με μελφαλάνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη (0,36 ανά 100 ατομο-έτη).

Έχει παρατηρηθεί μια αύξηση 2,12 φορές στη συχνότητα εμφάνισης SPM συμπαγών όγκων σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη (9 κύκλοι) σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (1,57 ανά 100 ατομο-έτη) σε σύγκριση με μελφαλάνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη (0,74 ανά 100 ατομο-έτη).

Σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη ή για 18 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης των αιματολογικών SPM (0,16 ανά 100 ατομο-έτη) δεν αυξήθηκε σε σύγκριση με θαλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (0,79 ανά 100 ατομο-έτη).

Έχει παρατηρηθεί μια αύξηση 1,3 φορές στη συχνότητα εμφάνισης SPM συμπαγών όγκων σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη ή για 18 μήνες (1,58 ανά 100 ατομο-έτη) σε σύγκριση με θαλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (1,19 ανά 100 ατομο-έτη).

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, η συχνότητα εμφάνισης των αιματολογικών SPM ήταν 0,00 – 0,16 ανά 100 ατομο-έτη και η συχνότητα εμφάνισης SPM συμπαγών όγκων 0,21 – 1,04 ανά 100 ατομο- έτη.

Ο αυξημένος κίνδυνος δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών που σχετίζονται με τη λεναλιδομίδη είναι επίσης σημαντικός στο πλαίσιο ΝΔΠΜ μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Παρόλο που αυτός ο κίνδυνος δεν έχει ακόμα χαρακτηριστεί πλήρως, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο και χρησιμοποιείται λεναλιδομίδη υπό αυτές τις συνθήκες.

Φαρμακευτικό προϊόν που αποτελεί αντικείμενο κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Η συχνότητα εμφάνισης αιματολογικών κακοηθειών, κυρίως AML, MDS και κακοηθειών Β-κυττάρων (συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος Hodgkin), ήταν 1,31 ανά 100 ατομο-έτη για τα σκέλη λεναλιδομίδης και 0,58 ανά 100 ατομο-έτη για τα σκέλη εικονικού φαρμάκου (1,02 ανά 100 ατομο-έτη για ασθενείς που εκτέθηκαν σε λεναλιδομίδη μετά από ASCT και 0,60 ανά 100 ατομο-έτη για ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε λεναλιδομίδη μετά από ASCT). Η συχνότητα εμφάνισης SPM συμπαγών όγκων ήταν 1,36 ανά 100 ατομο-έτη για τα σκέλη λεναλιδομίδης και 1,05 ανά 100 ατομο- έτη για τα σκέλη εικονικού φαρμάκου (1,26 ανά 100 ατομο-έτη για ασθενείς που εκτέθηκαν σε λεναλιδομίδη μετά από ASCT και 0,60 ανά 100 ατομο-έτη για ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε λεναλιδομίδη μετά από ASCT).

Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών SPM πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδη είτε σε συνδυασμό με μελφαλάνη είτε αμέσως μετά από μελφαλάνη υψηλής δόσης και ASCT. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρησιμοποιώντας πρότυπη εξέταση καρκίνου για εμφάνιση SPM και να ξεκινούν θεραπεία, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη.

Εξέλιξη σε οξεία μυελογενή λευχαιμία σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) χαμηλού και μεσαίου-1 κινδύνου

Καρυότυπος

Οι μεταβλητές αναφοράς, συμπεριλαμβανομένης της σύνθετης κυτταρογενετικής, σχετίζονται με την εξέλιξη σε AML σε άτομα με αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις και έχουν την ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q). Σε μια συνδυασμένη ανάλυση δύο κλινικών δοκιμών της λεναλιδομίδης σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλού ή μεσαίου-1 κινδύνου, τα άτομα με σύνθετη κυτταρογενετική διέτρεχαν τον υψηλότερο εκτιμώμενο διετή αθροιστικό κίνδυνο εξέλιξης σε AML (38,6%). Το εκτιμώμενο διετές ποσοστό εξέλιξης σε AML σε ασθενείς με μεμονωμένη ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) ήταν 13,8%, σε σύγκριση με 17,3% για ασθενείς με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) και μία επιπρόσθετη κυτταρογενετική ανωμαλία.

Κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους/κινδύνου της λεναλιδομίδης, όταν τα MDS σχετίζονται με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) και σύνθετη κυτταρογενετική, δεν είναι γνωστή.

Κατάσταση του γονιδίου TP53

Μια μετάλλαξη στο γονίδιο TP53 παρουσιάζεται στο 20 έως 25% των ασθενών με χαμηλού κινδύνου MDS με την απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) και σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML). Σε μια post-hoc ανάλυση μιας κλινικής δοκιμής της λεναλιδομίδης σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλού ή μεσαίου-1 κινδύνου (MDS-004), το εκτιμώμενο διετές ποσοστό εξέλιξης σε AML ήταν 27,5% σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης IHC-p53 (1% του επιπέδου δοκιμασίας ισχυρής πυρηνικής χρώσης, χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση της πρωτεΐνης p53 ως υποκατάστατο για την κατάσταση μετάλλαξης του TP53) και 3,6% σε ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης IHC- p53 (p = 0,0038) (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες στο οζώδες λέμφωμα

Σε μια μελέτη υποτροπιάζοντος/ανθεκτικού μη Hodgkin λεμφώματος βραδείας εξέλιξης (iNHL) όπου συμπεριλαμβάνονταν και ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος SPM στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης. Αιματολογικές SPM της AML παρουσιάστηκαν σε 0,29 ανά 100 ατομο-έτη στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με 0,29 ανά 100 ατομο-έτη σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/ριτουξιμάμπη. Η συχνότητα εμφάνισης των αιματολογικών SPM συν των SMP συμπαγών όγκων (εξαιρούμενων των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος) ήταν 0,87 ανά 100 ατομο-έτη στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης, σε σύγκριση με 1,17 ανά 100 ατομο-έτη σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο/ριτουξιμάμπη με διάμεση παρακολούθηση 30,59 μηνών (εύρος 0,6 έως 50,9 μήνες).

Οι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος αποτελούν ταυτοποιημένους κινδύνους και

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η οδεία κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

περιλαμβάνουν καρκινώματα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο ή βασικοκυτταρικά καρκινώματα.

Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για εμφάνιση SPM. Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με λεναλιδομίδη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο το δυνητικό όφελος της λεναλιδομίδης όσο και ο κίνδυνος για SPM.

Ηπατικές διαταραχές
Έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη σε θεραπεία συνδυασμού: έχουν αναφερθεί οξεία ηπατική ανεπάρκεια, τοξική ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, χολοστατική ηπατίτιδα και μικτή κυτταρολυτική/χολοστατική ηπατίτιδα. Οι μηχανισμοί της σοβαρής φαρμακογενούς ηπατοτοξικότητας παραμένουν άγνωστοι, αν και, σε μερικές περιπτώσεις, η προϋπάρχουσα ιογενής ηπατική νόσος, οι αυξημένες τιμές αναφοράς ηπατικών ενζύμων και πιθανώς η θεραπεία με αντιβιοτικά ενδέχεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου.

Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκαν συχνά και ήταν γενικά ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες με τη διακοπή της δόσης. Μόλις οι παράμετροι επιστρέψουν στις τιμές αναφοράς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με χαμηλότερη δόση.

Η λεναλιδομίδη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Είναι σημαντική η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, έτσι ώστε να αποφευχθούν επίπεδα πλάσματος που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για αυξημένες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή ηπατοτοξικότητα. Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει ιστορικό ή ταυτόχρονη ιογενής λοίμωξη του ήπατος ή όταν η λεναλιδομίδη συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία.

Λοίμωξη με ή χωρίς ουδετεροπενία
Ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας. Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη από ό,τι με MPT σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση, και με τη λεναλιδομίδη συντήρησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που έχουν υποβληθεί σε ASCT. Εμφανίστηκαν λοιμώξεις Βαθμού ≥ 3 στα πλαίσια της ουδετεροπενίας σε λιγότερο από το ένα τρίτο των ασθενών. Ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση σε όλους τους ασθενείς να αναζητούν άμεση ιατρική βοήθεια με την εμφάνιση του πρώτου σημείου λοίμωξης (π.χ. βήχας, πυρετός κ.λ.π.), επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο τη πρώιμη διαχείριση για τη μείωση της σοβαρότητας.

Ιική επανενεργοποίηση
Έχουν αναφερθεί περιστατικά ιικής επανενεργοποίησης σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών επανενεργοποίησης του ιού έρπητα ζωστήρα ή ηπατίτιδας Β (HBV).

Μερικά από τα περιστατικά ιικής επανενεργοποίησης είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Μερικά από τα περιστατικά επανενεργοποίησης του έρπητα ζωστήρα οδήγησαν σε διάχυτο έρπητα ζωστήρα, μηνιγγίτιδα από έρπητα ζωστήρα ή οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα που απαιτούσαν προσωρινή παύση ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με λεναλιδομίδη και επαρκή αντι-ιική θεραπεία.

Έχει αναφερθεί σπάνια επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη οι οποίοι έχουν μολυνθεί στο παρελθόν με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Μερικά από αυτά τα περιστατικά έχουν εξελιχθεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη διακοπή της λεναλιδομίδης και τη χορήγηση επαρκούς αντι-ιικής θεραπείας. Η κατάσταση του ιού ηπατίτιδας Β θα πρέπει να καθοριστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Για ασθενείς με θετική εξέταση για λοίμωξη από HBV, συνιστάται η συμβουλή ιατρού με ειδίκευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η λεναλιδομίδη

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από HBV, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που είναι αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
Με τη λεναλιδομίδη έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ), μεταξύ των οποίων και θανατηφόρων. Η ΠΠΛ αναφέρθηκε αρκετούς μήνες έως και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Τα περιστατικά αφορούσαν γενικά ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα δεξαμεθαζόνη ή είχαν λάβει προηγουμένως άλλη ανοσοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να εξετάζουν το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης σε ασθενείς με νέες ή επιδεινούμενες νευρολογικές, γνωστικές ή συμπεριφορικές ενδείξεις ή συμπτώματα. Πρέπει επίσης να συνιστάται στους ασθενείς να ενημερώνουν τους συντρόφους ή τα άτομα που τους φροντίζουν σχετικά με τη θεραπεία τους, διότι τα άτομα αυτά θα μπορούσαν να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία δεν αντιλαμβάνονται οι ίδιοι οι ασθενείς.

Η αξιολόγηση της ΠΠΛ πρέπει να βασίζεται σε νευρολογική γνωμάτευση, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για το DNA του ιού John Cunningham (JC) μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή σε βιοψία εγκεφάλου με εξέταση για τον ιό JC. Το αρνητικό αποτέλεσμα στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σχετικά με την ύπαρξη του ιού JC δεν αποκλείει την ύπαρξη ΠΠΛ. Ελλείψει εναλλακτικής διάγνωσης, μπορεί να απαιτείται πρόσθετη παρακολούθηση και αξιολόγηση.

Σε περίπτωση υποψίας ΠΠΛ, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου έως ότου αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ύπαρξης ΠΠΛ. Εάν επιβεβαιωθεί η ΠΠΛ, η χορήγηση λεναλιδομίδης πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα
Υπήρξε ένα υψηλότερο ποσοστό μη ανοχής (ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, διακοπή) σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, σταδίου III κατά τη σταδιοποίηση ISS, κατάσταση απόδοσης κατά ECOG ≥ 2 ή CLcr < 60 ml/min όταν η λεναλιδομίδη χορηγείται σε συνδυασμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την ικανότητά τους να ανεχθούν τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό, εξετάζοντας την ηλικία, τη σταδιοποίηση στο στάδιο III κατά ISS, την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG ≥ 2 ή CLcr < 60 ml/min (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Καταρράκτης
Έχει αναφερθεί καταρράκτης με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της οπτικής ικανότητας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ερυθροποιητικοί παράγοντες ή άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης, όπως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν λεναλιδομίδη με δεξαμεθαζόνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη αλληλεπιδράσεων με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά. Η λεναλιδομίδη δεν είναι επαγωγέας ενζύμων. Σε μια *in vitro* μελέτη με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η λεναλιδομίδη, σε διάφορες συγκεντρώσεις που δοκιμάστηκαν, δεν έδειξε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4/5. Συνεπώς, δεν αναμένεται επαγωγή που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών προϊόντων,

Φαρμακευτικό προϊόν που υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Θα διευκολύνει την ταχεία κυκλοφορία δεν ενημέρωση νέων σε ισχύ

συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών, εάν η λεναλιδομίδη χορηγείται μόνη της. Εντούτοις, η δεξαμεθαζόνη είναι γνωστό ότι είναι ένας ασθενής έως μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 και είναι επίσης πιθανόν να επηρεάζει άλλα ένζυμα καθώς και μεταφορείς. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα προς αποφυγή της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg λεναλιδομίδης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης R- και S-βαρφαρίνης. Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg βαρφαρίνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης. Εντούτοις, δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης (συνδυασμένη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη). Η δεξαμεθαζόνη είναι ένας ασθενής έως μέτριος ενζυμικός επαγωγέας και η επίδρασή της στη βαρφαρίνη είναι άγνωστη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συγκέντρωσης βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση με λεναλιδομίδη 10 mg άπαξ ημερησίως αύξησε τα επίπεδα πλάσματος της διγοξίνης (0,5 mg, εφάπαξ δόση) κατά 14% με 90% CI (*confidence interval*, διάστημα εμπιστοσύνης) [0,52%-28,2%]. Δεν είναι γνωστό εάν η επίδραση θα είναι διαφορετική στην κλινική χρήση (υψηλότερες δόσεις λεναλιδομίδης και συνδυασμένη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη). Συνεπώς, συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης της διγοξίνης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

Στατίνες

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ραβδομυόλυσης όταν χορηγούνται στατίνες με λεναλιδομίδη, ο οποίος μπορεί να είναι απλώς αθροιστικός. Επιβεβαιώνεται η ανάγκη αύξησης της κλινικής και εργαστηριακής παρακολούθησης κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών δόσεων δεξαμεθαζόνης (40 mg άπαξ ημερησίως) δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων της λεναλιδομίδης (25 mg άπαξ ημερησίως).

Αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

In vitro, η λεναλιδομίδη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp, αλλά δεν είναι αναστολέας της. Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του ισχυρού αναστολέα της P-gp, κινιδίνη, (600 mg, δύο φορές ημερησίως) ή του ήπιου αναστολέα/υποστρώματος της P-gp, τεμσιρόλιμους, (25 mg) δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης (25 mg). Η συγχορήγηση της λεναλιδομίδης δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική του τεμσιρόλιμους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Λόγω του τερατογόνου δυναμικού, η λεναλιδομίδη πρέπει να συνταγογραφείται στα πλαίσια ενός Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4) εκτός εάν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ότι η ασθενής δεν έχει δυνατότητα τεκνοποίησης.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση που προκύψει εγκυμοσύνη σε μια γυναίκα η οποία λαμβάνει θεραπεία με λεναλιδομίδη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση. Σε περίπτωση που προκύψει

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

εγκυμοσύνη σε σύντροφο άνδρα ασθενούς που λαμβάνει λεναλιδομίδη, προτείνεται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

Η λεναλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δεν ανιχνεύεται στο ανθρώπινο σπέρμα 3 ημέρες μετά τη διακοπή της ουσίας σε υγιές άτομο (βλ. παράγραφο 5.2). Ως προφύλαξη, και λαμβάνοντας υπόψη ειδικούς πληθυσμούς με παρατεταμένο χρόνο αποβολής, όπως σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, όλοι οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια διακοπής των δόσεων και για 1 εβδομάδα μετά την λήξη της θεραπείας, εάν η σύντροφός τους είναι έγκυος ή έχει δυνατότητα τεκνοποίησης και δεν χρησιμοποιεί αντισύλληψη.

Κύηση

Η λεναλιδομίδη σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι μια γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες απειλητικές για τη ζωή.

Η λεναλιδομίδη προκάλεσε σε πιθήκους δυσπλασία παρόμοια με αυτές που περιγράφηκαν για τη θαλιδομίδη (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, η τερατογόνος επίδραση της λεναλιδομίδης είναι αναμενόμενη και η λεναλιδομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λεναλιδομίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

Γονιμότητα

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους με δόσεις λεναλιδομίδης έως και 500 mg/kg (περίπου 200 έως 500 φορές των ανθρώπινων δόσεων των 25 mg και 10 mg, αντίστοιχα, βάσει της επιφάνειας σώματος) δεν προκλήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ούτε και γονική τοξικότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η λεναλιδομίδη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος και θαμπή όραση έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της λεναλιδομίδης. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης
Εφαρμόστηκε μια συντηρητική προσέγγιση για τον προσδιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μελέτη CALGB 100104. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στον πίνακα 1 συμπεριλαμβάνονταν συμβάντα που αναφέρθηκαν μετά από χορήγηση HDM/ASCT, καθώς και συμβάντα από την περίοδο θεραπείας συντήρησης. Μια δεύτερη ανάλυση η οποία ταυτοποίησε συμβάντα που παρουσιάστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης υποδεικνύει ότι οι συχνότητες που περιγράφονται στον πίνακα 1 ενδέχεται να είναι μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στην πραγματικότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας συντήρησης. Στη μελέτη IFM 2005-02, οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψαν μόνο από την περίοδο θεραπείας συντήρησης.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα (≥ 5%) με τη

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

λεναλιδομίδη συντήρησης από ό,τι με το εικονικό φάρμακο ήταν οι εξής:
- Πνευμονία (10,6%, συνδυασμένος όρος) από τη μελέτη IFM 2005-02
- Λοίμωξη του πνεύμονα (9,4% [9,4% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης]) από τη μελέτη CALGB 100104

Στη μελέτη IFM 2005-02, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα με λεναλιδομίδη συντήρησης από ό,τι με εικονικό φάρμακο ήταν ουδετεροπενία (60,8%), βρογχίτιδα (47,4%), διάρροια (38,9%), ρινοφαρυγγίτιδα (34,8%), μυϊκοί σπασμοί (33,4%), λευκοπενία (31,7%), εξασθένιση (29,7%), βήχας (27,3%), θρομβοπενία (23,5%), γαστρεντερίτιδα (22,5%) και πυρεξία (20,5%).

Στη μελέτη CALGB 100104, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα με λεναλιδομίδη συντήρησης από ό, τι με εικονικό φάρμακο ήταν ουδετεροπενία (79,0% [71,9% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης]), θρομβοπενία (72,3% [61,6%]), διάρροια (54,5% [46,4%]), εξάνθημα (31,7% [25,0%]), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (26,8% [26,8%]), κόπωση (22,8% [17,9%]), λευκοπενία (22,8% [18,8%]) και αναιμία (21,0% [13,8%]).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη
Στη μελέτη SWOG S0777, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα (≥ 5%) με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη σε σχέση με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ήταν:
- Υπόταση (6,5%), λοίμωξη του πνεύμονα (5,7%), αφυδάτωση (5,0%)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη σε σχέση με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ήταν: κόπωση (73,7%), περιφερική νευροπάθεια (71,8%), θρομβοπενία (57,6%), δυσκοιλιότητα (56,1%), υπασβεστιαιμία (50,0%).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης
Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα (≥ 5%) στο συνδυασμό λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (Rd και Rd18) από ό,τι με μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και θαλιδομίδη (MPT) ήταν:
- Πνευμονία (9,8%)
- Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας) (6,3%)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα με Rd και Rd18 από ό,τι με MPT ήταν: διάρροια (45,5%), κόπωση (32,8%), οσφυαλγία (32,0%), εξασθένιση (28,2%), αϋπνία (27,6%), εξάνθημα (24,3%), μειωμένη όρεξη (23,1%), βήχας (22,7%), πυρεξία (21,4%) και μυϊκοί σπασμοί (20,3%).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη
Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα (≥ 5%) με μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και λεναλιδομίδη ακολουθούμενες από λεναλιδομίδη συντήρησης (MPR+R) ή μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και λεναλιδομίδη ακολουθούμενες από εικονικό φάρμακο (MPR+p) από ό,τι με μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και εικονικό φάρμακο ακολουθούμενα από εικονικό φάρμακο (MPp+p) ήταν:
- Εμπύρετη ουδετεροπενία (6,0%)
- Αναιμία (5,3%)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα με MPR+R ή MPR+p από ό,τι με MPp+p ήταν: ουδετεροπενία (83,3%), αναιμία (70,7%), θρομβοπενία (70,0%), λευκοπενία (38,8%), δυσκοιλιότητα (34,0%), διάρροια (33,3%), εξάνθημα (28,9%), πυρεξία (27,0%), περιφερικό οίδημα (25,0%), βήχας (24,0%), μειωμένη όρεξη (23,7%) και εξασθένιση (22,0%).

Φαρμακευτικό προϊόν, του οποίου η ταυτότητα δεν έχει πιστοποιηθεί πλήρως σε ισχύ

Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία
Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, 353 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα εκτέθηκαν στο συνδυασμό λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης και 351 στο συνδυασμό εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στο συνδυασμό λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης από ό,τι στο συνδυασμό εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης ήταν:
- Φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρουσιάστηκαν συχνότερα με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη από ό,τι με εικονικό φάρμακο και δεξαμεθαζόνη σε κοινές κλινικές δοκιμές πολλαπλού μυελώματος (MM-009 και MM-010) ήταν κόπωση (43,9%), ουδετεροπενία (42,2%), δυσκοιλιότητα (40,5%), διάρροια (38,5%), μυϊκές κράμπες (33,4%), αναιμία (31,4%), θρομβοπενία (21,5%) και εξάνθημα (21,2%).

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της λεναλιδομίδης σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα βασίζεται σε δεδομένα από συνολικά 286 ασθενείς από μία μελέτη φάσης 2 και μία μελέτη φάσης 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Στη μελέτη φάσης 2, και οι 148 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη. Στη μελέτη φάσης 3, 69 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 5 mg λεναλιδομίδης, 69 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 10 mg λεναλιδομίδης και 67 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης της μελέτης.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες έτειναν να παρουσιαστούν κατά τις 16 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται:
- Φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4, εμπύρετη ουδετεροπενία και θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν πιο συχνά στις ομάδες λεναλιδομίδης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου στη μελέτη φάσης 3 ήταν ουδετεροπενία (76,8%), θρομβοπενία (46,4%), διάρροια (34,8%), δυσκοιλιότητα (19,6%), ναυτία (19,6%), κνησμός (25,4%), εξάνθημα (18,1%), κόπωση (18,1%) και μυϊκοί σπασμοί (16,7%).

Οζώδες λέμφωμα
Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία βασίζεται σε δεδομένα από 294 ασθενείς από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3 NHL-007. Επίσης, στον πίνακα 4 έχουν συμπεριληφθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από την υποστηρικτική μελέτη NHL-008.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά (με διαφορά τουλάχιστον 1 ποσοστιαίας μονάδας) στη μελέτη NHL-007 στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης ήταν:
- Εμπύρετη ουδετεροπενία (2,7%)
- Πνευμονική εμβολή (2,7%)
- Πνευμονία (2,7%)

Στη μελέτη NHL-007, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στο σκέλος

Φαρμακευτικό προϊόν που υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Θα επιτρέπεται η κυκλοφορία του μόνο μετά την έγκριση πλέον σε ισχύ

λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης (με τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα μεταξύ των σκελών) ήταν ουδετεροπενία (58,2%), διάρροια (30,8%), λευκοπενία (28,8%), δυσκοιλιότητα (21,9%), βήχας (21,9%) και κόπωση (21,9%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συμπεριληφθεί στην κατάλληλη κατηγορία στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε από τις κύριες κλινικές δοκιμές.

Συνοπτικός πίνακας για τη μονοθεραπεία στο ΠΜ
Ο ακόλουθος πίνακας προκύπτει από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια μελετών ΝΔΠΜ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT και οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης. Τα δεδομένα δεν προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας στα σκέλη που περιείχαν λεναλιδομίδη και συνέχισαν μέχρι την εξέλιξη της νόσου έναντι των σκελών εικονικού φαρμάκου στις βασικές μελέτες πολλαπλού μυελώματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης

Κατηγορία/οργανικό σύστημα /Προτιμώμενος όρος	**Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-4/Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Πνευμονία[◊,α], Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ουδετεροπενική λοίμωξη, Βρογχίτιδα[◊], Γρίπη[◊], Γαστρεντερίτιδα[◊], Παραρρινοκολπίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ρινίτιδα Συχνές Λοίμωξη[◊], Ουρολοίμωξη[◊,*], Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του πνεύμονα[◊]	Πολύ συχνές Πνευμονία[◊,α], Ουδετεροπενική λοίμωξη Συχνές Σηψαιμία[◊,β], Βακτηριαιμία, Λοίμωξη του πνεύμονα[◊], Βακτηριακή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, Βρογχίτιδα[◊], Γρίπη[◊], Γαστρεντερίτιδα[◊], Έρπης ζωστήρας[◊], Λοίμωξη[◊]
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο[◊,*]	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Ουδετεροπενία[^,◊], Εμπύρετη ουδετεροπενία[^,◊], Θρομβοπενία[^,◊], Αναιμία, Λευκοπενία[◊], Λεμφοπενία	Πολύ συχνές Ουδετεροπενία[^,◊], Εμπύρετη ουδετεροπενία[^,◊], Θρομβοπενία[^,◊], Αναιμία, Λευκοπενία[◊], Λεμφοπενία Συχνές Πανκυτταροπενία[◊]

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πιστοποίηση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Υποκαλιαιμία	Συχνές Υποκαλιαιμία, Αφυδάτωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Παραισθησίες Συχνές Περιφερική νευροπάθεια[γ]	Συχνές Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Πνευμονική εμβολή[◊,*]	Συχνές Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση[^,◊,δ]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Βήχας Συχνές Δύσπνοια[◊], Ρινόρροια	Συχνές Δύσπνοια[◊]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακό άλγος, Ναυτία Συχνές Έμετος, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Συχνές Διάρροια, Έμετος, Ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	Συχνές Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Εξάνθημα, Ξηροδερμία	Συχνές Εξάνθημα, Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Μυϊκοί σπασμοί Συχνές Μυαλγία, Μυοσκελετικός πόνος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	Συχνές Κόπωση, εξασθένιση

[◊]Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που έχουν υποβληθεί σε ASCT

[*]Ισχύει μόνο για τις σοβαρές φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

[^] Βλ. την περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στην παράγραφο 4.8

[α] Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «Πνευμονία» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Βρογχοπνευμονία, Λοβώδης πνευμονία, Πνευμονία από Pneumocystis jiroveci, Πνευμονία, Πνευμονία από κλεμπσιέλλα, Πνευμονία από λεγιονέλλα, Πνευμονία από μυκόπλασμα, Πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, Πνευμονία από στρεπτόκοκκο, Πνευμονία ιογενής, Διαταραχή πνεύμονα, Πνευμονίτιδα

[β] Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «Σηψαιμία» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Βακτηριακή σηψαιμία, Σηψαιμία από πνευμονιόκοκκο, Σηπτική καταπληξία, Σηψαιμία από σταφυλόκοκκο

[γ] Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «Περιφερική νευροπάθεια» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Περιφερική νευροπάθεια, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Πολυνευροπάθεια

[δ]Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Θρόμβωση, Φλεβική θρόμβωση

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η παρακολούθηση πληροφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Συνοπτικός πίνακας για τη θεραπεία συνδυασμού σε Πολλαπλό Μυέλωμα

Ο ακόλουθος πίνακας προκύπτει από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τις μελέτες πολλαπλού μυελώματος με θεραπεία συνδυασμού. Τα δεδομένα δεν προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τη

μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας στα σκέλη που περιείχαν λεναλιδομίδη και συνέχισαν μέχρι την εξέλιξη της νόσου έναντι του συγκριτικού σκέλους στις βασικές μελέτες πολλαπλού μυελώματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη ή μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	**Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3−4/Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Πνευμονία◊,◊◊, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος◊, Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων)◊, Ρινοφαρυγγίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Βρογχίτιδα◊, Ρινίτιδα Συχνές Σηψαιμία◊,◊◊, Λοίμωξη του πνεύμονα◊◊, Ουρολοίμωξη◊◊, Παραρρινοκολπίτιδα◊	Συχνές Πνευμονία◊,◊◊, Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων)◊, Κυτταρίτιδα◊, Σηψαιμία◊,◊◊, Λοίμωξη του πνεύμονα◊◊, βρόγχίτιδα◊, Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος◊◊, Ουρολοίμωξη◊◊, Εντεροκολίτιδα λοιμώδης
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα^,◊, Δερματικός καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων^,◊,*	Συχνές Οξεία μυελογενής λευχαιμία◊, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο◊, Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο^,◊,** Όχι συχνές Τ-λεμφοκυτταρική οξεία λευχαιμία◊, Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα^,◊, Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Ουδετεροπενία^,◊,◊◊, Θρομβοπενία^,◊,◊◊, Αναιμία◊, Αιμορραγική διαταραχή^, Λευκοπενία, Λεμφοπενία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία^,◊, Πανκυτταροπενία◊ Όχι συχνές Αιμόλυση, Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, Αιμολυτική αναιμία	Πολύ συχνές Ουδετεροπενία^,◊,◊◊, Θρομβοπενία^,◊,◊◊, Αναιμία◊, Λευκοπενία, Λεμφοπενία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία^,◊, Πανκυτταροπενία◊, Αιμολυτική αναιμία Όχι συχνές Υπερπηκτικότητα, Διαταραχή στην πήξη του αίματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Υπερευαισθησία^	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Συχνές Υποθυρεοειδισμός	

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Υποκαλιαιμία[◊,◊◊], Υπεργλυκαιμία, Υπογλυκαιμία, Υπασβεστιαιμία[◊], Υπονατριαιμία[◊], Αφυδάτωση[◊◊], Μειωμένη όρεξη[◊◊], Σωματικό βάρος μειωμένο Συχνές Υπομαγνησιαιμία, Υπερουριχαιμία, Υπερασβεστιαιμία[+]	Συχνές Υποκαλιαιμία[◊,◊◊], Υπεργλυκαιμία, Υπασβεστιαιμία[◊], Σακχαρώδης διαβήτης[◊], Υποφωσφαταιμία, Υπονατριαιμία[◊], Υπερουριχαιμία, Ουρική αρθρίτιδα, Αφυδάτωση[◊◊], Μειωμένη όρεξη[◊◊], Σωματικό βάρος μειωμένο
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές Κατάθλιψη, Αϋπνία Όχι συχνές Απώλεια της γενετήσιας ορμής	Συχνές Κατάθλιψη, Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Περιφερικές νευροπάθειες[◊◊], Παραισθησία, ζάλη[◊◊], Τρόμος, Δυσγευσία, Κεφαλαλγία Συχνές Αταξία, Διαταραχή ισορροπίας, Συγκοπή[◊◊], Νευραλγία, Δυσαισθησία	Πολύ συχνές Περιφερικές νευροπάθειες[◊◊] Συχνές Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[◊], Ζάλη[◊◊], Συγκοπή[◊◊], Νευραλγία Όχι συχνές Ενδοκρανιακή αιμορραγία^, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, Εγκεφαλική ισχαιμία
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές Καταρράκτης, Θαμπή όραση Συχνές Μειωμένη οπτική οξύτητα	Συχνές Καταρράκτης Όχι συχνές Τύφλωση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές Κώφωση (συμπεριλαμβανομένης υποακοΐας), Εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Κολπική μαρμαρυγή[◊,◊◊], Βραδυκαρδία Όχι συχνές Αρρυθμία, παρατεταμένο διάστημα QT, Κολπικός πτερυγισμός, Έκτακτες κοιλιακές συστολές	Συχνές Έμφραγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του οξέος)[^,◊], Κολπική μαρμαρυγή[◊,◊◊], Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[◊], Ταχυκαρδία, Καρδιακή ανεπάρκεια[◊,◊◊], Ισχαιμία του μυοκαρδίου[◊]
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια^, κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή[^,◊,◊◊], Υπόταση[◊◊] Συχνές Υπέρταση, Εκχύμωση^	Πολύ συχνές Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια^, κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή[^,◊,◊◊] Συχνές Αγγειίτιδα, Υπόταση[◊◊], Υπέρταση Όχι συχνές Ισχαιμία, Περιφερική ισχαιμία, Θρόμβωση ενδοκρανιακού φλεβώδους κόλπου

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Δύσπνοια◊,◊◊, Επίσταξη^, Βήχας Συχνές Δυσφωνία	Συχνές Αναπνευστική δυσχέρεια◊, Δύσπνοια◊,◊◊, Πλευριτικός πόνος◊◊, Υποξία◊◊
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Διάρροια◊,◊◊, Δυσκοιλιότητα◊, Κοιλιακό άλγος◊◊, Ναυτία, Έμετος◊◊, Δυσπεψία, Ξηροστομία, Στοματίτιδα Συχνές Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού, αιμορροϊδικής αιμορραγίας, αιμορραγίας πεπτικού έλκους και ουλορραγίας)^,◊◊, Δυσφαγία Όχι συχνές Κολίτιδα, Φλεγμονή του τυφλού	Συχνές Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα^,◊,◊◊, Απόφραξη του λεπτού εντέρου◊◊, Διάρροια◊◊, Δυσκοιλιότητα◊, Κοιλιακό άλγος◊◊, Ναυτία, Έμετος◊◊
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων s	Πολύ συχνές Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Συχνές Ηπατοκυτταρική βλάβη◊◊, Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας◊, Υπερχολερυθριναιμία Όχι συχνές Ηπατική ανεπάρκεια^	Συχνές Χολόσταση◊, Ηπατοτοξικότητα, Ηπατοκυτταρική βλάβη◊◊, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας◊ Όχι συχνές Ηπατική ανεπάρκεια^
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Εξανθήματα◊◊, Κνησμός Συχνές Κνίδωση, Υπεριδρωσία, Ξηροδερμία, Υπέρχρωση δέρματος, Έκζεμα, Ερύθημα Όχι συχνές Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα◊◊, Δυσχρωματισμός δέρματος, Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Συχνές Εξανθήματα◊◊ Όχι συχνές Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα◊◊
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Μυϊκή αδυναμία◊◊, Μυϊκοί σπασμοί, Οστικός πόνος◊, Πόνος και δυσανεξία του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (συμπεριλαμβανομένης της οσφυαλγίας◊,◊◊), Άλγος άκρου, Μυαλγία, Αρθραλγία◊ Συχνές Διόγκωση άρθρωσης	Συχνές Μυϊκή αδυναμία◊◊, Οστικός πόνος◊, Πόνος και δυσανεξία του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (συμπεριλαμβανομένης της οσφυαλγίας◊,◊◊) Όχι συχνές Διόγκωση άρθρωσης

Φαρμακευτικό προϊόν που υπόκειται σε πρόσθετη παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει την ταχεία αναγνώριση νέων πληροφοριών ασφάλειας. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιεσδήποτε υποπτεύονται ανεπιθύμητες ενέργειες. Δείτε την παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας)[◊,◊◊] Συχνές Αιματουρία^, Κατακράτηση ούρων, Ακράτεια ούρων Όχι συχνές Επίκτητο σύνδρομο Fanconi	Όχι συχνές Νέκρωση νεφρικών σωληναρίων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές Στυτική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση[◊,◊◊], Οίδημα (συμπεριλαμβανομένου περιφερικού οιδήματος), Πυρεξία[◊,◊◊], Εξασθένιση, Γριπώδης συνδρομή (συμπεριλαμβάνονται πυρεξία, βήχας, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, κεφαλαλγία και ρίγη) Συχνές Θωρακικό άλγος[◊,◊◊], Λήθαργος	Πολύ συχνές Κόπωση[◊,◊◊] Συχνές Περιφερικό οίδημα, πυρεξία[◊,◊◊], εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος Συχνές C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές Πτώση, μώλωπες^	

[◊◊]Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που είχαν λάβει λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη

^βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

[◊] Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

+ Ισχύει μόνο για τις σοβαρές φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

* Δερματικός καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με τους μάρτυρες

** Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο αναφέρθηκε σε κλινική δοκιμή σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με τους μάρτυρες

Συνοπτικός πίνακας για τη μονοθεραπεία

Οι ακόλουθοι πίνακες προκύπτουν από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τις κύριες μελέτες στη μονοθεραπεία για μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη#

Κατηγορία/οργανικό σύστημα/ Προτιμώμενος όρος	**Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3−4/Συχνότητα**

Φαρμακευτικό προϊόν που οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει πλέον σε ισχύ

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων)[◊]	Πολύ συχνές Πνευμονία[◊] Συχνές Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων)[◊], Βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Θρομβοπενία[^,◊], Ουδετεροπενία[^,◊], Λευκοπενία	Πολύ συχνές Θρομβοπενία[^,◊], Ουδετεροπενία[^,◊], Λευκοπενία Συχνές Εμπύρετη ουδετεροπενία[^,◊]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ συχνές Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη Συχνές Υπερφόρτωση σιδήρου, Σωματικό βάρος μειωμένο	Συχνές Υπεργλυκαιμία[◊], Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές		Συχνές Μεταβολή της διάθεσης[◊,~]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Ζάλη, Κεφαλαλγία Συχνές Παραισθησία	
Καρδιακές διαταραχές		Συχνές Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου[^,◊], Κολπική μαρμαρυγή[◊], Καρδιακή ανεπάρκεια[◊]
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Υπέρταση, Αιμάτωμα	Συχνές Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή[^,◊]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Επίσταξη[^]	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Διάρροια[◊], Κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου άλγους άνω κοιλιακής χώρας), Ναυτία, Έμετος, Δυσκοιλιότητα Συχνές Ξηροστομία, Δυσπεψία	Συχνές Διάρροια[◊], ναυτία, οδονταλγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	Συχνές Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Εξανθήματα, Ξηροδερμία, Κνησμός	Συχνές Εξανθήματα, Κνησμός

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Μυϊκοί σπασμοί, Μυοσκελετικό άλγος (συμπεριλαμβανομένων οσφυαλγίας◊ και άλγους άκρου), Αρθραλγία, Μυαλγία	Συχνές Οσφυαλγία◊
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Συχνές Νεφρική ανεπάρκεια◊
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση, Περιφερικό οίδημα, Γριπώδης συνδρομή (συμπεριλαμβανομένων πυρεξίας, βήχα, φαρυγγίτιδας, μυαλγίας, μυοσκελετικού άλγους, κεφαλαλγίας)	Συχνές Πυρεξία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Συχνές Πτώση

^βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
◊Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων

˜Η μεταβολή της διάθεσης αναφέρθηκε ως συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στη μελέτη φάσης 3 μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Δεν αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4
Αλγόριθμος που εφαρμόζεται ώστε να συμπεριληφθούν στην ΠΧΠ: Όλες οι ΑΕ που ελήφθησαν από τον αλγόριθμο της μελέτης φάσης 3 συμπεριλαμβάνονται στην ΠΧΠ της ΕΕ. Για αυτές τις ΑΕ, διεξήχθη ένας πρόσθετος έλεγχος της συχνότητας των ΑΕ που ελήφθησαν από τον αλγόριθμο της μελέτης φάσης 2 και, σε περίπτωση που η συχνότητα των ΑΕ στη μελέτη φάσης 2 ήταν υψηλότερη από αυτή στη μελέτη φάσης 3, το συμβάν συμπεριλαμβανόταν στην ΠΧΠ της ΕΕ στη συχνότητα που παρουσιαζόταν στη μελέτη φάσης 2.
#Αλγόριθμος που εφαρμόστηκε για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα:

- Μελέτη φάσης 3 μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (διπλά τυφλός πληθυσμός ασφάλειας, διαφορά μεταξύ 5/10 mg λεναλιδομίδης και εικονικού φαρμάκου από το δοσολογικό σχήμα έναρξης που παρουσιάζεται σε τουλάχιστον 2 άτομα)
  - Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με ≥ 5% των ατόμων υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη και τουλάχιστον 2% διαφορά στο ποσοστό μεταξύ λεναλιδομίδης και εικονικού φαρμάκου
  - Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία Βαθμού 3 ή 4 στο 1% των ατόμων υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη και τουλάχιστον 1% διαφορά στο ποσοστό μεταξύ λεναλιδομίδης και εικονικού φαρμάκου
  - Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία στο 1% των ατόμων υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη και τουλάχιστον 1% διαφορά στο ποσοστό μεταξύ λεναλιδομίδης και εικονικού φαρμάκου
- Μελέτη φάσης 2 μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων
  - Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με ≥ 5% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη
  - Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία Βαθμού 3 ή 4 στο 1% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη
  - Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία στο 1% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη

Συνοπτικός πίνακας για τη θεραπεία συνδυασμού σε ΟΛ

Ο ακόλουθος πίνακας προκύπτει από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τις κύριες μελέτες (NHL- 007 και NHL-008) όπου χρησιμοποιήθηκε λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη για ασθενείς με οζώδες λέμφωμα.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με οζώδες λέμφωμα, που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	**Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3−4/Συχνότητα**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Συχνές Πνευμονία◊, Γρίπη, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Ουρολοίμωξη	Συχνές Πνευμονία◊, Σηψαιμία◊, Λοίμωξη του πνεύμονα, Βρογχίτιδα, Γαστρεντερίτιδα, Παραρρινοκολπίτιδα, Ουρολοίμωξη, Κυτταρίτιδα◊

Φαρμακευτικό προϊόν Υπό Ειδική Παρακολούθηση Οδηγίας είναι πλέον σε ισχύ

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<u>Πολύ συχνές</u> Αναζωπύρωση όγκου^ <u>Συχνές</u> Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο[◊,^,+]	<u>Συχνές</u> Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα[^,◊]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία[^,◊], Αναιμία[◊], Θρομβοπενία^, Λευκοπενία[**] Λεμφοπενία[***]	<u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία[^,◊] <u>Συχνές</u> Αναιμία[◊], Θρομβοπενία^, Εμπύρετη ουδετεροπενία [◊], Πανκυτταροπενία, Λευκοπενία[**], Λεμφοπενία[***]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές</u> Μειωμένη όρεξη, Υποκαλιαιμία <u>Συχνές</u> Υποφωσφαταιμία, Αφυδάτωση	<u>Συχνές</u> Αφυδάτωση, Υπερασβεστιαιμία[◊], Υποκαλιαιμία, Υποφωσφαταιμία, Υπερουριχαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Κατάθλιψη, Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Κεφαλαλγία, Ζάλη <u>Συχνές</u> Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσγευσία	<u>Συχνές</u> Συγκοπή
Καρδιακές διαταραχές	<u>Όχι συχνές</u> Αρρυθμία[◊]	
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Υπόταση	<u>Συχνές</u> Πνευμονική εμβολή[^,◊], Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια[◊], Βήχας <u>Συχνές</u> Άλγος στοματοφάρυγγα, Δυσφωνία	<u>Συχνές</u> Δύσπνοια[◊]
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u> Κοιλιακό άλγος [◊], Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Έμετος, Δυσπεψία <u>Συχνές</u> Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Στοματίτιδα, Ξηροστομία	<u>Συχνές</u> Κοιλιακό άλγος[◊], Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Εξάνθημα[*], Κνησμός <u>Συχνές</u> Ξηροδερμία, Νυκτερινοί ιδρώτες, Ερύθημα	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα[*], Κνησμός

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Μυϊκοί σπασμοί, Οσφυαλγία, Αρθραλγία Συχνές Άλγος άκρου, Μυϊκή αδυναμία, Μυοσκελετικό άλγος, Μυαλγία, Αυχεναλγία	Συχνές Μυϊκή αδυναμία, Αυχεναλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Συχνές Οξεία νεφρική βλάβη◊
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Πυρεξία, Κόπωση, Εξασθένιση, Περιφερικό οίδημα Συχνές Κακουχία, Ρίγη	Συχνές Κόπωση, Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Συχνές Σωματικό βάρος μειωμένο, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	

^βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Αλγόριθμος που εφαρμόστηκε για το οζώδες λέμφωμα:
Ελεγχόμενη δοκιμή φάσης 3:

- Ανεπιθύμητες ενέργειες σε NHL-007 - Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με ≥ 5,0% των ατόμων στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης και τουλάχιστον 2,0% υψηλότερη συχνότητα (%) στο σκέλος λεναλιδομίδης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου - (πληθυσμός ασφάλειας)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ¾ σε NHL-007 – Όλες οι Βαθμού 3 ή 4 ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με τουλάχιστον 1,0% των ατόμων στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης και τουλάχιστον 1,0% υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος λεναλιδομίδης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου - (πληθυσμός ασφάλειας)
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε NHL-007 - Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με τουλάχιστον 1,0% των ατόμων στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης και τουλάχιστον 1,0% υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου - (πληθυσμός ασφάλειας)

Δοκιμή ενός σκέλους, φάσης 3 για το ΟΛ:

- Ανεπιθύμητες ενέργειες σε NHL-008 - Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με ≥ 5,0% των ατόμων
- Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3/4 NHL-008 - Όλες οι Βαθμού 3/4 ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ≥ 1,0% των ατόμων
- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε NHL-008 - Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ≥ 1,0% των ατόμων

◊Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές για το οζώδες λέμφωμα
+ Ισχύει μόνο για τις σοβαρές φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες
*Υπό τον όρο «Εξάνθημα» περιλαμβάνονται οι προτιμώμενοι όροι εξάνθημα και εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες
**Υπό τον όρο «Λευκοπενία» περιλαμβάνονται οι προτιμώμενοι όροι λευκοπενία και αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος
***Υπό τον όρο «Λεμφοπενία» περιλαμβάνονται οι προτιμώμενοι όροι λεμφοπενία και αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Επιπλέον των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκαν από τις βασικές κλινικές δοκιμές, ο ακόλουθος πίνακας προκύπτει από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από στοιχεία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	**Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα**	**Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3−4/Συχνότητα**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η διάθεση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μη γνωστές Ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β	Μη γνωστές Ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Σπάνιες Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές Επίκτητη αιμοφιλία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες Αναφυλακτική αντίδραση^ Μη γνωστές Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου	Σπάνιες Αναφυλακτική αντίδραση^
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Συχνές Υπερθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές Πνευμονική υπέρταση	Σπάνιες Πνευμονική υπέρταση Μη γνωστές Διάμεση πνευμονίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Μη γνωστές Παγκρεατίτιδα, Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων διατρήσεων εκκολπώματος, εντέρου και παχέος εντέρου)^
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές Οξεία ηπατική ανεπάρκεια^, Τοξική ηπατίτιδα^, Κυτταρολυτική ηπατίτιδα^, Χολοστατική ηπατίτιδα^, Μικτή κυτταρολυτική/χολοστατική ηπατίτιδα^	Μη γνωστές Οξεία ηπατική ανεπάρκεια^, Τοξική ηπατίτιδα^
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Όχι συχνές Αγγειοοίδημα Σπάνιες Σύνδρομο Stevens-Johnson^, Τοξική επιδερμική νεκρόλυση^ Μη γνωστές Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα^

^βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τερατογόνος δράση

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Η λεναλιδομίδη σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι μια γνωστή τερατογόνος δραστική ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, απειλητικές για τη ζωή. Σε πιθήκους, η λεναλιδομίδη προκάλεσε δυσπλασίες παρόμοιες με αυτές που περιγράφηκαν για τη θαλιδομίδη (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Σε περίπτωση που η λεναλιδομίδη ληφθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η τερατογόνος επίδραση της λεναλιδομίδης στους ανθρώπους είναι αναμενόμενη.

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης
Η λεναλιδομίδη συντήρησης μετά από ASCT σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας Βαθμού 4 σε σύγκριση με τη συντήρηση με εικονικό φάρμακο (32,1% έναντι 26,7% [16,1% έναντι 1,8% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 16,4% έναντι 0,7% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα). Ανεπιθύμητες ενέργειες ουδετεροπενίας οφειλόμενες στη θεραπεία που οδήγησαν σε διακοπή της λεναλιδομίδης αναφέρθηκαν στο 2,2% των ασθενών στη μελέτη CALGB 100104 και το 2,4% των ασθενών στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα. Εμπύρετη ουδετεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκε σε παρόμοιες συχνότητες στα σκέλη λεναλιδομίδης συντήρησης σε σύγκριση με τα σκέλη συντήρησης με εικονικό φάρμακο σε αμφότερες τις μελέτες (0,4% έναντι 0,5% [0,4% έναντι 0,5% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 0,3% έναντι 0% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα).

Η λεναλιδομίδη συντήρησης μετά από ASCT σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4 σε σύγκριση με τη συντήρηση με εικονικό φάρμακο (37,5% έναντι 30,3% [17,9% έναντι 4,1% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 13,0% έναντι 2,9% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 παρατηρήθηκε στο σκέλος RVd σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος Rd (2,7% έναντι 5,9%) στη μελέτη SWOG S0777. Εμπύρετη ουδετεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκε σε παρόμοιες συχνότητες στο σκέλος RVd σε σύγκριση με το σκέλος Rd (0,0% έναντι 0,4%).

Θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο σκέλος RVd σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος Rd (17,2% έναντι 9,4%).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (8,5% σε Rd και Rd18), σε σύγκριση με MPT (15%). Εμπύρετη ουδετεροπενία Βαθμού 4 παρατηρήθηκε σπάνια (0,6% σε Rd και Rd18 σε σύγκριση με 0,7% σε MPT).

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα θρομβοπενίας Βαθμού 3 και 4 (8,1% σε Rd και Rd18), σε σύγκριση με MPT (11,1%).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (34,1% σε MPR+R/MPR+p) σε σύγκριση με MPp+p (7,8%). Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (1,7% σε MPR+R/MPR+p σε σύγκριση με 0,0% σε MPp+p).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν έχει πλέον σε ισχύ

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα θρομβοπενίας Βαθμού 3 και 4 (40,4% σε MPR+R/MPR+p) σε σύγκριση με MPp+p (13,7%).

Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (5,1% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,6% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 4 παρατηρήθηκαν σπάνια (0,6% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη).

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας Βαθμού 3 και Βαθμού 4 (9,9% και 1,4% αντιστοίχως σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 2,3% και 0,0% σεασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη).

Ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η λεναλιδομίδη σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 (74,6% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη σε σύγκριση με 14,9% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη φάσης 3). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν σε 2,2% των ασθενών υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη σε σύγκριση με 0,0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η λεναλιδομίδη σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4 (37% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη σε σύγκριση με 1,5% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη φάσης 3).

Ασθενείς με οζώδες λέμφωμα
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με ριτουξιμάμπη σε πληθυσμό με οζώδες λέμφωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 (50,7% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/ριτουξιμάμπη σε σύγκριση με 12,2% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ριτουξιμάμπη). Όλες οι περιπτώσεις ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν αναστρέψιμες μέσω προσωρινής διακοπής της δόσης, μείωσης της δόσης και/ή υποστηρικτικής αγωγής με αυξητικούς παράγοντες. Επίσης, εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε σπάνια (2,7% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/ριτουξιμάμπη σε σύγκριση με 0,7% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ριτουξιμάμπη).

Η λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σχετίζεται επίσης με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4 (1,4% σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη/ριτουξιμάμπη σε σύγκριση με 0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο/ριτουξιμάμπη).

Φλεβική θρομβοεμβολή
Αυξημένος κίνδυνος εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σχετίζεται με τη χρήση του συνδυασμού λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και σε μικρότερο βαθμό σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ή σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με λεναλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.5). Ταυτόχρονη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων ή προηγούμενο ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη, ιδιαιτέρως σε εκείνους με γνωστούς παράγοντες κινδύνου.

Αιμορραγικές διαταραχές

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Οι αιμορραγικές διαταραχές αναφέρονται σε διάφορες κατηγορίες οργάνου συστήματος: Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος, διαταραχές του νευρικού συστήματος (ενδοκρανιακή αιμορραγία), διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου (επίσταξη), διαταραχές του γαστρεντερικού (αιμορραγία των ούλων, αιμορροϊδική αιμορραγία, αιμορραγία του ορθού), διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών (αιματουρία), κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών (μώλωπες) και αγγειακές διαταραχές (εκχύμωση).

Αλλεργικές αντιδράσεις και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις
Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων αγγειοοιδήματος, αναφυλακτικής αντίδρασης και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των SJS, TEN και DRESS με τη χρήση λεναλιδομίδης. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ λεναλιδομίδης και θαλιδομίδης. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρού εξανθήματος που σχετίζεται με θεραπεία με θαλιδομίδη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν λεναλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες
Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με τους μάρτυρες, που περιλαμβάνουν κυρίως δερματικά καρκινώματα εκ βασικών ή πλακωδών κυττάρων.

Οξεία μυελογενής λευχαιμία
Πολλαπλό μυέλωμα
Περιπτώσεις οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη ή αμέσως μετά από HDM/ASCT (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτή η αύξηση δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με θαλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
Οι μεταβλητές αναφοράς, συμπεριλαμβανομένων της σύνθετης κυτταρογενετικής και τηςμετάλλαξης του γονιδίου TP53, σχετίζονται με την εξέλιξη σε AML σε άτομα με αναιμία που απαιτούν μεταγγίσεις και έχουν την ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) (βλ. παράγραφο 4.4). Ο εκτιμώμενος διετής αθροιστικός κίνδυνος εξέλιξης σε AML ήταν 13,8% σε ασθενείς με μεμονωμένη ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q), σε σύγκριση με 17,3% σε ασθενείς με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) και μία επιπρόσθετη κυτταρογενετική ανωμαλία και 38,6% σε ασθενείς με σύνθετο καρυότυπο.
Σε μια post-hoc ανάλυση μιας κλινικής δοκιμής της λεναλιδομίδης σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, το εκτιμώμενο διετές ποσοστό εξέλιξης σε AML ήταν 27,5% σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης IHC-p53 και 3,6% σε ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης IHC-p53 (p = 0,0038). Στους ασθενείς με θετικό IHC-p53, ένα χαμηλότερο ποσοστό εξέλιξης σε AML παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών στους οποίους επετεύχθη μια ανταπόκριση ελεύθερη μεταγγίσεων (TI) (11,1%), σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (34,8%).

Ηπατικές διαταραχές
Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία στην αγορά (μη γνωστή συχνότητα): οξεία ηπατική ανεπάρκεια και χολόσταση (και οι δύο δυνητικά θανατηφόρες), τοξική ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα και μικτή κυτταρολυτική/χολοστατική ηπατίτιδα.

Ραβδομυόλυση
Έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης, ορισμένες από αυτές κατά τη χορήγηση λεναλιδομίδης μαζί με στατίνη.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού (βλ. παράγραφο 4.4 Διαταραχές του θυρεοειδούς).

Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (TFR) και σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)
Στη μελέτη NHL-007, αναφέρθηκε TFR σε 19/146 (13,0%) από τους ασθενείς στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης έναντι 1/148 (0,7%) ασθενείς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης. Οι περισσότερες TFR (18 από τις 19) που αναφέρθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων θεραπείας. Ένας ασθενής με ΟΛ στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης παρουσίασε ένα συμβάν TFR Βαθμού 3 έναντι κανενός ασθενούς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης. Στη μελέτη NHL-008, 7/177 (4,0%) από τους ασθενείς με ΟΛ παρουσίασαν TFR (όσον αφορά τη σοβαρότητα, 3 αναφορές ήταν Βαθμού 1 και 4 αναφορές ήταν Βαθμού 2), ενώ 1 αναφορά θεωρήθηκε σοβαρή. Στη μελέτη NHL-007, παρουσιάστηκε TLS σε 2 ασθενείς με ΟΛ (1,4%) στο σκέλος λεναλιδομίδης/ριτουξιμάμπης και σε κανέναν ασθενή με ΟΛ στο σκέλος εικονικού φαρμάκου/ριτουξιμάμπης. Κανένας ασθενής δεν είχε συμβάν Βαθμού 3 ή 4. TLS παρουσιάστηκε σε 1 ασθενή με ΟΛ (0,6%) στη μελέτη NHL-008. Αυτό το μεμονωμένο συμβάν ταυτοποιήθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3. Για τη μελέτη NHL-007, κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε να διακόψει οριστικά τη θεραπεία με λεναλιδομίδη/ριτουξιμάμπη λόγω TFR ή TLS.

Διαταραχές του γαστρεντερικού
Έχουν αναφερθεί διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Οι διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να οδηγήσουν σε σηπτικές επιπλοκές και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρα έκβαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική εμπειρία όσον αφορά τη διαχείριση της υπερδοσολογίας λεναλιδομίδης στους ασθενείς, αν και σε μελέτες εύρους δόσης ορισμένοι ασθενείς εκτέθηκαν σε δόση μέχρι 150 mg, και σε μελέτες εφάπαξ δόσης, μερικοί ασθενείς εκτέθηκαν σε δόση έως 400 mg. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν κυρίως αιματολογική. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AX04.

Μηχανισμός δράσης

Η λεναλιδομίδη δεσμεύεται άμεσα με το cereblon, ένα συστατικό του τομέα ring μιας κουλλίνης του ενζυμικού συμπλέγματος της E3 λιγάσης της ουβικουιτίνης, που περιλαμβάνει τη δεσμευτική πρωτεΐνη βλαβών δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) 1 (DDB1), την κουλλίνη 4 (CUL4) και το ρυθμιστή των κουλλινών 1 (Roc1). Σε αιμοποιητικά κύτταρα, η δέσμευση της λεναλιδομίδης στο cereblon προσλαμβάνει τις πρωτεΐνες υποστρώματα Αίολος και Ίκαρος, οι οποίες είναι λεμφοειδείς μεταγραφικοί παράγοντες, οδηγώντας στην ουβικουιτινοποίησή τους και την επακόλουθη αποικοδόμηση με αποτέλεσμα άμεσες κυτταροτοξικές και ανοσορυθμιστικές επιδράσεις.

Συγκεκριμένα, η λεναλιδομίδη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και ενισχύει την απόπτωση

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ορισμένων καρκινικών αιμοποιητικών κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων πλάσματος του ΠΜ, των καρκινικών κυττάρων του οζώδους λεμφώματος και εκείνων με απώλειες στο χρωμόσωμα 5), ενισχύει την ανοσία που μεσολαβείται μέσω των Τ κυττάρων και των Φυσικών Φονέων (*Natural Killer,* ΝΚ) κυττάρων και αυξάνει τον αριθμό των ΝΚ, Τ και ΝΚ Τ κυττάρων. Σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q), η λεναλιδομίδη αναστέλλει εκλεκτικά τον μη φυσιολογικό κλώνο αυξάνοντας την απόπτωση των κυττάρων με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q).
Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης και ριτουξιμάμπης αυξάνει την εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC) και την άμεση απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στα κύτταρα του οζώδους λεμφώματος. Ο μηχανισμός δράσης της λεναλιδομίδης περιλαμβάνει επίσης πρόσθετες δραστηριότητες, όπως αντιαγγειογενετικές ιδιότητες και ιδιότητες προαγωγής της ερυθροποίησης. Η λεναλιδομίδη αναστέλλει την αγγειογένεση αποκλείοντας τη μετανάστευση και την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη δημιουργία μικροαγγείων, επαυξάνει την παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα CD34+ και αναστέλλει την παραγωγή κυτοκινών που προάγουν τη φλεγμονή (π.χ. TNF-α και IL-6) από τα μονοκύτταρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λεναλιδομίδης έχουν αξιολογηθεί σε έξι μελέτες φάσης 3 σε νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, δύο μελέτες φάσης 3 σε υποτροπιάζον ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, μία μελέτη φάσης 3 και μία μελέτη φάσης 2 σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μία μελέτη φάσης 3 και μία μελέτη φάσης 3β σε iNHL, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα

Λεναλιδομίδη συντήρησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λεναλιδομίδης συντήρησης αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές, 2 σκελών, παράλληλων ομάδων μελέτες φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο: CALGB 100104 και IFM 2005-02.

CALGB 100104
Κατάλληλοι ήταν ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργό ΠΜ που απαιτούσαν θεραπεία και οι οποίοι δεν παρουσίαζαν προηγούμενη εξέλιξη μετά την αρχική θεραπεία.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 εντός 90-100 ημερών μετά από την ASCT, ώστε να λάβουν θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη ή εικονικό φάρμακο. Η δόση συντήρησης ήταν 10 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1-28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών (αυξήθηκε έως και 15 mg άπαξ ημερησίως μετά από 3 μήνες ελλείψει δοσοπεριοριστικής τοξικότητας) και η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία εξέλιξης ή θανάτου, όποιο από τα δύο συνέβαινε πρώτο. Η μελέτη δεν διέθετε ισχύ για το καταληκτικό σημείο συνολικής επιβίωσης. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 460 ασθενείς: 231 ασθενείς σε λεναλιδομίδη και 229 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των δύο σκελών.

Το τυφλό της μελέτης καταργήθηκε μετά από συστάσεις της Επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων, όταν ξεπεράστηκε το όριο για την προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της PFS. Μετά από την κατάργηση του τυφλού, επιτράπηκε στους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου να μεταβούν στο άλλο σκέλος και να λάβουν λεναλιδομίδη πριν από την εξέλιξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα της PFS κατά την κατάργηση του τυφλού, μετά από μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, με ημερομηνία αποκοπής στις 17 Δεκεμβρίου 2009 (παρακολούθηση 15,5 μήνες) κατέδειξαν μια μείωση 62% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου υπέρ της λεναλιδομίδης (HR

Φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο η ισχύς κυκλοφορίας δεν έχει πλέον σε ισχύ

= 0,38, 95% CI 0,27, 0,54, p < 0,001). Ο διάμεσος συνολικός χρόνος της PFS ήταν 33,9 μήνες (95% CI ΔΕ, ΔΕ) στο σκέλος λεναλιδομίδης έναντι 19,0 μηνών (95% CI 16,2, 25,6) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Το όφελος στην PFS παρατηρήθηκε τόσο στην υποομάδα των ασθενών με CR όσο και στην υποομάδα των ασθενών που δεν πέτυχαν CR.

Τα αποτελέσματα της μελέτης, με ημερομηνία αποκοπής την 1η Φεβρουαρίου 2016, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	Λεναλιδομίδη (N = 231)	Εικονικό φάρμακο (N = 229)
PFS αξιολογημένη από τον ερευνητή		
Διάμεσος χρόνος[α] PFS, μήνες (95% CI)[β]	**56,9** (41,9, 71,7)	**29,4** (20,7, 35,5)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]	**0,61** (0,48, 0,76), < 0,001	
PFS2[ε]		
Διάμεσος χρόνος[α] PFS2, μήνες (95% CI)[β]	**80,2** (63,3, 101,8)	**52,8** (41,3, 64,0)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]	**0,61** (0,48, 0,78), < 0,001	
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος[α] OS, μήνες (95% CI)[β]	**111,0** (101,8, ΔΕ)	**84,2** (71,0, 102,7)
Ποσοστό 8-ετούς επιβίωσης, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]	**0,61** (0,46, 0,81), < 0,001	
Παρακολούθηση		
Διάμεσος χρόνος[στ] (min, max), μήνες: όλοι οι επιβιώσαντες ασθενείς	**81,9** (0,0, 119,8)	**81,0** (4,1, 119,5)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = λόγος επικινδυνότητας, max = μέγιστο, min = ελάχιστο, ΔΕ = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου

[α] Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.

[β] Το 95% CI για τη διάμεση τιμή.

[γ] Βάσει του μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox που συγκρίνει τις λειτουργίες κινδύνου οι οποίες σχετίζονται με τα σκέλη ενδεδειγμένων θεραπειών.

[δ] Η τιμή p βασίζεται στον μη στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank των διαφορών καμπύλης Kaplan-Meier μεταξύ των σκελών ενδεδειγμένων θεραπειών.

[ε] Διερευνητικό καταληκτικό σημείο (PFS2). Η λεναλιδομίδη που χορηγήθηκε σε ασθενείς του σκέλους εικονικού φαρμάκου που άλλαξαν σκέλος πριν από την εξέλιξη της νόσου κατά την κατάργηση του τυφλού της μελέτης, δεν θεωρήθηκε ως θεραπεία δεύτερης γραμμής.

[στ] Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης μετά από την ASCT για όλους τους επιβιώσαντες ασθενείς.

Ημερομηνίες αποκοπής δεδομένων: 17 Δεκεμβρίου 2009 και 1 Φεβρουαρίου 2016

IFM 2005-02

Κατάλληλοι ήταν ασθενείς ηλικίας < 65 ετών κατά τη διάγνωση που είχαν υποβληθεί σε ASCT και στους οποίους είχε επιτευχθεί τουλάχιστον μία ανταπόκριση σταθερής νόσου τη στιγμή της αιματολογικής αποκατάστασης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη ή εικονικό φάρμακο (10 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1-28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών που αυξήθηκαν έως σε 15 mg άπαξ ημερησίως μετά από 3 μήνες ελλείψει δοσοπεριοριστικής τοξικότητας) μετά από 2 κύκλους λεναλιδομίδης σταθεροποίησης (με δόση 25 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1-21 ενός κύκλου 28 ημερών). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS που οριζόταν από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία εξέλιξης ή θανάτου, όποιο από τα δύο συνέβαινε πρώτο. Η μελέτη δεν διέθετε ισχύ για το καταληκτικό σημείο συνολικής επιβίωσης. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 614 ασθενείς: 307 ασθενείς σε λεναλιδομίδη και 307 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο.

Το τυφλό της μελέτης καταργήθηκε μετά από συστάσεις της Επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων, όταν ξεπεράστηκε το όριο για την προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της PFS. Μετά από την κατάργηση του τυφλού, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο δεν μετέβησαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη πριν από την εξέλιξη της νόσου. Το σκέλος λεναλιδομίδης διακόπηκε, ως προληπτικό

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

μέτρο ασφαλείας, μετά από παρατήρηση δυσαναλογίας στις SPM (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα της PFS κατά την κατάργηση του τυφλού, μετά από μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, με ημερομηνία αποκοπής στις 7 Ιουλίου 2010 (παρακολούθηση 31,4 μήνες) κατέδειξαν μια μείωση 48% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου υπέρ της λεναλιδομίδης (HR = 0,52, 95% CI 0,41, 0,66, p < 0,001). Ο διάμεσος συνολικός χρόνος της PFS ήταν 40,1 μήνες (95% CI 35,7, 42,4) στο σκέλος λεναλιδομίδης έναντι 22,8 μηνών (95% CI 20,7, 27,4) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Το όφελος στην PFS ήταν μικρότερο στην υποομάδα των ασθενών με CR σε σχέση με την υποομάδα των ασθενών που δεν πέτυχαν CR.

Η ενημερωμένη PFS με χρήση ημερομηνίας αποκοπής την 1 Φεβρουαρίου 2016 (παρακολούθηση 96,7 μήνες) συνέχισε να καταδεικνύει όφελος στην PFS: HR = 0,57 (95% CI 0,47, 0,68, p < 0,001). Ο διάμεσος συνολικός χρόνος της PFS ήταν 44,4 μήνες (39,6, 52,0) στο σκέλος λεναλιδομίδης έναντι 23,8 μηνών (95% CI 21,2, 27,3) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Για την PFS2, ο παρατηρούμενος HR ήταν 0,80 (95% CI 0,66, 0,98, p = 0,026) για τη λεναλιδομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ο διάμεσος συνολικός χρόνος της PFS2 ήταν 69,9 μήνες (95% CI 58,1, 80,0) στο σκέλος λεναλιδομίδης έναντι 58,4 μηνών (95% CI 51,1, 65,0) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου. Για τη συνολική επιβίωση, ο παρατηρούμενος HR ήταν 0,90 (95% CI 0,72, 1,13, p = 0,355) για τη λεναλιδομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ο διάμεσος συνολικός χρόνος επιβίωσης ήταν 105,9 μήνες (95% CI 88,8, ΔΕ) στο σκέλος λεναλιδομίδης έναντι 88,1 μηνών (95% CI 80,7, 108,4) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

<u>Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων</u>

Η μελέτη SWOG S0777 αξιολόγησε την προσθήκη της βορτεζομίμπης σε μια βασική αγωγή λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης, ως αρχική θεραπεία, ακολουθούμενη από συνεχόμενη χορήγηση Rd μέχρι την εξέλιξη της νόσου, σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι είτε ήταν ακατάλληλοι για μεταμόσχευση είτε ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση και δεν σχεδίαζαν να υποβληθούν άμεσα σε μεταμόσχευση.

Οι ασθενείς στο σκέλος λεναλιδομίδης, βορτεζομίμπης και δεξαμεθαζόνης (RVd) έλαβαν λεναλιδομίδη 25 mg/ημέρα από του στόματος τις ημέρες 1-14, ενδοφλέβια βορτεζομίμπη 1,3 mg/m2 τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 και δεξαμεθαζόνη 20 mg/ημέρα από του στόματος τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12, επαναλαμβανόμενων κύκλων 21 ημερών για έως και οκτώ κύκλους 21 ημερών (24 εβδομάδες). Οι ασθενείς στο σκέλος λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (Rd) έλαβαν λεναλιδομίδη 25 mg/ημέρα από του στόματος τις ημέρες 1-21 και δεξαμεθαζόνη 40 mg/ημέρα από του στόματος τις ημέρες 1, 8, 15 και 22, επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών για έως και έξι κύκλους 28 ημερών (24 εβδομάδες). Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη έλαβαν συνεχόμενη χορήγηση Rd: λεναλιδομίδη 25 mg/ημέρα από του στόματος τις ημέρες 1-21 και δεξαμεθαζόνη 40 mg/ημέρα από του στόματος τις ημέρες 1, 8, 15 και 22, επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών.
Η θεραπεία προβλεπόταν να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη 523 ασθενείς, με 263 ασθενείς να τυχαιοποιούνται στο RVd και 260 ασθενείς να τυχαιοποιούνται στο Rd. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών.

Τα αποτελέσματα της PFS, όπως αξιολογήθηκαν από την IRAC, κατά τη στιγμή της πρωτογενούς ανάλυσης, με ημερομηνία αποκοπής στις 5 Νοεμβρίου 2015 (παρακολούθηση 50,6 μήνες) κατέδειξαν μια μείωση 24% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου υπέρ του RVd (HR = 0,76, 95% CI 0,61, 0,94, p = 0,010). Ο διάμεσος συνολικός χρόνος της PFS ήταν 42,5 μήνες (95% CI 34,0, 54,8) στο σκέλος του RVd έναντι 29,9 μηνών (95% CI 25,6, 38,2) στο σκέλος του Rd. Το όφελος παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την καταλληλότητα για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Φαρμακευτικό προϊόν στην οποία η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχει ακόμη πλέον σε ισχύ

Τα αποτελέσματα της μελέτης, με ημερομηνία αποκοπής την 1η Δεκεμβρίου 2016, όπου ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλα τα επιβιώσαντα άτομα ήταν 69,0 μήνες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Το όφελος υπέρ του RVd παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την καταλληλότητα για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Πίνακας 7. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	Αρχική θεραπεία	
	RVd (κύκλοι 3 εβδομάδων x 8) (N = 263)	**Rd (κύκλοι 4 εβδομάδων x 6) (N = 260)**
PFS αξιολογούμενη από την IRAC (μήνες)		
Διάμεσος χρόνος[α] PFS, μήνες (95% CI)[β]	**41,7** (33,1, 51,5)	**29,7** (24,2, 37,8)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]	**0,76** (0,62, 0,94), 0,010	
Συνολική επιβίωση (μήνες)		
Διάμεσος χρόνος[α] OS, μήνες (95% CI)[β]	**89,**1 (76,1, ΔΕ)	**67,2** (58,4, 90,8)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]	**0,72** (0,56, 0,94), 0,013	
Ανταπόκριση – n (%)		
Συνολική ανταπόκριση: CR, VGPR ή PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Παρακολούθηση (μήνες)		
Διάμεσος χρόνος[ε] (min, max): όλοι οι ασθενείς	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = λόγος επικινδυνότητας, max = μέγιστο, min = ελάχιστο, ΔΕ = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου.
[α] Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.
[β] Αμφίπλευρο 95% CI για τον διάμεσο χρόνο.
[γ] Με βάση το μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου κατά Cox που συγκρίνει τις συναρτήσεις κινδύνου που σχετίζονται με τα σκέλη θεραπείας (RVd:Rd).
[δ] Η τιμή p βασίζεται σε μη στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank.
[ε] Η διάμεση παρακολούθηση υπολογίστηκε από την ημερομηνία τυχαιοποίησης.
Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 1 Δεκ 2016.

Επικαιροποιημένα αποτελέσματα OS, με ημερομηνία αποκοπής την 1η Μαΐου 2018 (διάμεση παρακολούθηση 84,2 μήνες για επιβιώσαντα άτομα) συνεχίζουν να δείχνουν πλεονέκτημα της OS υπέρ του RVd: HR = 0,73 (95% CI 0,57, 0,94, p = 0,014). Το ποσοστό των ατόμων που επιβίωσαν μετά από 7 έτη ήταν 54,7% στο σκέλος RVd έναντι 44,7% στο σκέλος Rd.

<u>Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων</u>

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λεναλιδομίδης αξιολογήθηκε σε μια φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη 3 σκελών (MM-020) ασθενών ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών ή άνω, ή εάν ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών, δεν ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, διότι αρνήθηκαν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων ή δεν διατίθετο στον ασθενή η μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων λόγω κόστους ή άλλου λόγου. Η μελέτη (MM-020) συνέκρινε τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη (Rd) χορηγούμενες για 2 διαφορετικές χρονικές διάρκειες (δηλ., μέχρι την εξέλιξη της νόσου [Σκέλος Rd] ή για έως και δεκαοκτώ κύκλους 28 ημερών [72 εβδομάδες, Σκέλος Rd18]) με τη μελφαλάνη, την πρεδνιζόνη και τη θαλιδομίδη (MPT) για ένα μέγιστο δώδεκα κύκλων 42 ημερών (72 εβδομάδες). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) σε 1 από τα 3 σκέλη θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με στρωματοποίηση ανάλογα με την ηλικία (≤ 75 έναντι > 75 ετών), το στάδιο (Στάδια I και II κατά ISS έναντι Σταδίου III) και τη χώρα.

Οι ασθενείς στα σκέλη Rd και Rd18 έλαβαν λεναλιδομίδη 25 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21 κύκλων 28 ημερών σύμφωνα με το πρωτόκολλο του σκέλους. 40 mg δεξαμεθαζόνης χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου 28 ημερών. Η αρχική δόση και το σχήμα για Rd και Rd18 προσαρμόστηκαν ανάλογα με την ηλικία και τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς ηλικίας > 75 ετών έλαβαν μια δόση δεξαμεθαζόνης των 20 mg άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου 28 ημερών. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, βαρφαρίνη, ηπαρίνη,

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ασπιρίνη χαμηλής δόσης) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα στη μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Συνολικά, 1.623 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, με 535 ασθενείς να τυχαιοποιούνται σε Rd, 541 ασθενείς να τυχαιοποιούνται σε Rd18 και 547ασθενείς να τυχαιοποιούνται σε MPT. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα και στα 3 σκέλη. Γενικά, τα άτομα της μελέτης είχαν προχωρημένου σταδίου νόσο: από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης, 41% είχε στάδιο III κατά ISS, 9% είχε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης [CLcr] < 30 ml/min). Η διάμεση ηλικία ήταν 73 και στα 3 σκέλη.

Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση των PFS, PFS2 και OS με ημερομηνία αποκοπής την 3η Μαρτίου του 2014, όπου ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλα τα επιβιώσαντα άτομα ήταν 45,5 μήνες, τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8:

Πίνακας 8. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
PFS αξιολογημένη από τον ερευνητή - (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος[α] για PFS, μήνες (95% CI)[β]	26,0 (20,7, 29,7)	21,0 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]			
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		
PFS2[ε] – (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος[α] για PFS2, μήνες (95% CI)[β]	42,9 (38,1, 47,4)	40,0 (36,2, 44,2)	35,0 (30,4, 37,8)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]			
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		
Συνολική επιβίωση (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος[α] για OS, μήνες (95% CI)[β]	58,9 (56,0, ΔΕ)	56,7 (50,1, ΔΕ)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [95% CI][γ], τιμή p[δ]			
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		
Παρακολούθηση (μήνες)			
Διάμεση τιμή[στ] (min, max): όλοι οι ασθενείς	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4, 65,7)	38,7 (0,0, 64,2)
Ανταπόκριση στο μυέλωμα[ζ] n (%)			
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)
Συνολική ανταπόκριση: CR, VGPR ή PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Διάρκεια ανταπόκρισης – (μήνες)[η]			
Διάμεση τιμή[α] (95% CI)[β]	35,0 (27,9, 43,4)	22,1 (20,3, 24,0)	22,3 (20,2, 24,9)

AMT = θεραπεία κατά του μυελώματος, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, d = δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης, HR = λόγος επικινδυνότητας, IMWG = Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα, IRAC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Επιβεβαίωσης Ανταπόκρισης, M = μελφαλάνη, max = μέγιστο, min = ελάχιστο, ΔΕ = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, P = πρεδνιζόνη, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση, R = λεναλιδομίδη, Rd = Rd χορηγούμενη μέχρι την τεκμηρίωση της εξέλιξης της νόσου,

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Rd18 = Rd χορηγούμενη για ≤ 18 κύκλους, SE = τυπικό σφάλμα, T = θαλιδομίδη, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, vs = έναντι.
[α] Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.
[β] Το 95% CI για τη διάμεση τιμή.
[γ] Βάσει του μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox που συγκρίνει τις λειτουργίες κινδύνου οι οποίες σχετίζονται με τα σκέλη ενδεδειγμένων θεραπειών.
[δ] Η τιμή p βασίζεται στο μη στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank των διαφορών καμπύλης Kaplan-Meier μεταξύ των σκελών ενδεδειγμένων θεραπειών.
[ε] Διερευνητικό καταληκτικό σημείο (PFS2)
[στ] Η διάμεση τιμή είναι η μονομεταβλητή στατιστική χωρίς προσαρμογή για λογοκρισία.
[ζ] Καλύτερη αξιολόγηση της τεκμηριωμένης ανταπόκρισης κατά τη φάση θεραπείας της μελέτης (για ορισμούς κάθε κατηγορίας ανταπόκρισης,
[η] Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 24 Μαΐου 2013).

<u>Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ακολουθούμενες από θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση</u>

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λεναλιδομίδης αξιολογήθηκε σε μια φάσης 3 πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (MM-015) με 3 σκέλη ασθενών που ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω και είχαν κρεατινίνη ορού < 2,5 mg/dl. Η μελέτη συνέκρινε τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (MPR) με ή χωρίς θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη μέχρι την εξέλιξη της νόσου, με εκείνη της μελφαλάνης και της πρεδνιζόνης για ένα μέγιστο 9 κύκλων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 σε 1 από τα 3 σκέλη θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με στρωματοποίηση ανάλογα με την ηλικία (≤ 75 έναντι > 75 ετών) και το στάδιο (ISS, Στάδια I και II έναντι Σταδίου III).

Αυτή η μελέτη διερεύνησε τη χρήση θεραπείας συνδυασμού του MPR (μελφαλάνη 0,18 mg/kg από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 4 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών, πρεδνιζόνη 2 mg/kg από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 4 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών και λεναλιδομίδη 10 mg/ημέρα από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών) για θεραπεία εφόδου, έως και 9 κύκλους. Ασθενείς που ολοκλήρωσαν 9 κύκλους ή που δεν κατόρθωσαν να ολοκληρώσουν 9 κύκλους λόγω μη ανοχής προχώρησαν σε θεραπεία συντήρησης, ξεκινώντας με λεναλιδομίδη 10 mg από του στόματος κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα στη μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Συνολικά, 459 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, με 152 ασθενείς να τυχαιοποιούνται σε MPR+R, 153 ασθενείς να τυχαιοποιούνται σε MPR+p και 154 ασθενείς να τυχαιοποιούνται σε MPp+p. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα και στα 3 σκέλη.
Συγκεκριμένα, περίπου το 50% των ασθενών που εντάχθηκαν σε κάθε σκέλος είχε τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: στάδιο III κατά ISS και κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min. Η διάμεση ηλικία ήταν 71 στα σκέλη MPR+R και MPR+p και 72 στο σκέλος MPp+p.

Σε μια ανάλυση των PFS, PFS2, OS με ημερομηνία αποκοπής τον Απρίλιο του 2013, όπου ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για όλα τα επιβιώσαντα άτομα ήταν 62,4 μήνες, τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	MPR+R (N = 152)	**MPR+p (N = 153)**	**MPp +p (N = 154)**
PFS αξιολογημένη από τον ερευνητή - (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος[α] για PFS, μήνες (95% CI)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2,15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HR [95% CI], τιμή p			
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		
PFS2- (μήνες) [¤]			

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας έχει ανακληθεί ή έχει λήξει η ισχύς

Διάμεσος χρόνος[α] για PFS2, μήνες (95% CI)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,8 (24,3, 33,8)
HR [95% CI], τιμή p			
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		
Συνολική επιβίωση (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος[α] για OS, μήνες (95% CI)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95% CI], τιμή p			
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		
Παρακολούθηση (μήνες)			
Διάμεση τιμή (min, max): όλοι οι ασθενείς	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Ανταπόκριση στο μυέλωμα αξιολογημένη από τον ερευνητή n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Σταθερή νόσος (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Δεν εκτιμήθηκε η ανταπόκριση (ΔΕ)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Διάρκεια ανταπόκρισης (CR+PR) αξιολογημένη από τον ερευνητή - (μήνες)			
Διάμεση τιμή[α] (95% CI)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, HR = λόγος επικινδυνότητας, M = μελφαλάνη, ΔΕ = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, p = εικονικό φάρμακο, P = πρεδνιζόνη, PD = εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση, R = λεναλιδομίδη, SD = σταθερή νόσος, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση.

[α] Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.

[▫] Η PFS2 (ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο) ορίστηκε για όλους τους ασθενείς (ITT) ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την έναρξη της θεραπείας κατά του μυελώματος (AMT) 3ης γραμμής ή το θάνατο για όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς

Υποστηρικτικές μελέτες νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος

Πραγματοποιήθηκε μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 (ECOG E4A03) σε 445 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα. 222 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης και 223 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/ δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/ δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης έλαβαν λεναλιδομίδη 25 mg/ημέρα, τις ημέρες 1 έως 21 κάθε 28 ημέρες συν δεξαμεθαζόνη 40 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12 και 17 έως 20 κάθε 28 ημέρες για τους πρώτους τέσσερις κύκλους. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης έλαβαν λεναλιδομίδη 25 mg/ημέρα, τις ημέρες 1 έως 21 κάθε 28 ημέρες συν δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης – 40 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε 28 ημέρες. Στην ομάδα λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης, 20 ασθενείς (9,1%) είχαν τουλάχιστον μια διακοπή της δόσης σε σύγκριση με 65 ασθενείς (29,3%) στο σκέλος λεναλιδομίδης/ δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης.

Σε μια post-hoc ανάλυση, παρατηρήθηκε χαμηλότερη θνησιμότητα στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης 6,8% (15/220) σε σύγκριση με το σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης 19,3% (43/223), στον πληθυσμό των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα, με διάμεση παρακολούθηση 72,3 εβδομάδων.

Ωστόσο, για μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης, η διαφορά στη συνολική επιβίωση υπέρ της λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης τείνει να μειώνεται.

Πολλαπλό μυέλωμα με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λεναλιδομίδης αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές,

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι πλέον σε ισχύ

τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενες με παράλληλη ομάδα μελέτες φάσης 3 (MM-009 και MM-010) της θεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι της μονοθεραπείας με δεξαμεθαζόνη, σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Από τους 353 ασθενείς στις μελέτες MM-009 και MM-010 στους οποίους χορηγήθηκε λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη, το 45,6% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Από τους 704 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στις μελέτες MM-009 και MM-010, το 44,6% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω.

Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς στην ομάδα λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης («λεν/δεξ») έλαβαν 25 mg λεναλιδομίδης από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 21, και ένα αντίστοιχο καψάκιο εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 22 έως 28 κάθε κύκλου 28 ημερών. Οι ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης («placebo/δεξ») έλαβαν 1 καψάκιο εικονικού φαρμάκου κατά τις ημέρες 1 έως 28 κάθε κύκλου 28 ημερών. Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας έλαβαν 40 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12 και 17 έως 20 κάθε κύκλου 28 ημερών για τους πρώτους 4 κύκλους θεραπείας. Η δόση της δεξαμεθαζόνης μειώθηκε στα 40 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τις ημέρες 1 έως 4 κάθε κύκλου 28 ημερών μετά τους πρώτους 4 κύκλους θεραπείας. Και στις δύο μελέτες, η θεραπεία προγραμματίστηκε να συνεχιστεί μέχρι εξέλιξης της νόσου. Και στις δύο μελέτες, προσαρμογές της δόσης ήταν επιτρεπτές, βάσει των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν και στις δύο μελέτες ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη (TTP) της νόσου. Συνολικά, 353 ασθενείς αξιολογήθηκαν στη μελέτη MM-009, 177 στην ομάδα «λεν/δεξ» και 176 στην ομάδα «placebo/δεξ». Συνολικά, 351 ασθενείς αξιολογήθηκαν στη μελέτη MM-010, 176 στην ομάδα «λεν/δεξ» και 175 στην ομάδα «placebo/δεξ».

Και στις δύο μελέτες, τα δημογραφικά και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων «λεν/δεξ» και «placebo/δεξ». Και οι δύο πληθυσμοί ασθενών είχαν διάμεση ηλικία 63 ετών, με συγκρίσιμη αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων, όπως και ο αριθμός και ο τύπος των προγενέστερων θεραπειών.

Εκ των προτέρων προγραμματισμένες ενδιάμεσες αναλύσεις και των δύο μελετών κατέδειξαν ότι η «λεν/δεξ» ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη ($p < 0,00001$) από τη δεξαμεθαζόνη μόνο, αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα, TTP (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 98,0 εβδομάδες). Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης και συνολικής ανταπόκρισης στο σκέλος «λεν/δεξ» ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα από ό,τι στο σκέλος «placebo/δεξ» και στις δύο μελέτες. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων οδήγησαν κατά συνέπεια σε αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους και των δύο μελετών, έτσι ώστε οι ασθενείς της ομάδας «placebo/δεξ» να μπορέσουν να λάβουν θεραπεία με το συνδυασμό «λεν/δεξ».

Διεξήχθη μια ανάλυση αποτελεσματικότητας, παρατεταμένης παρακολούθησης, με διάμεση παρακολούθηση 130,7 εβδομάδων. Ο Πίνακας 10 συνοψίζει τα αποτελέσματα των αναλύσεων παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας – κοινές μελέτες MM-009 και MM-010.

Σε αυτήν την κοινή ανάλυση παρατεταμένης παρακολούθησης, το διάμεσο TTP ήταν 60,1 εβδομάδες (95% CI: 44,3, 73,1) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «λεν/δεξ» (N = 353) έναντι 20,1 εβδομάδων (95% CI: 17,7, 20,3) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «placebo/δεξ» (N = 351). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression free survival) ήταν 48,1 εβδομάδες (95% CI: 36,4, 62,1) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «λεν/δεξ» έναντι 20,0 εβδομάδων (95% CI: 16,1, 20,1) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «placebo/δεξ». Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 44,0 εβδομάδες (ελάχιστο: 0,1, μέγιστο: 254,9) για «λεν/δεξ» και 23,1 εβδομάδες (ελάχιστο: 0,3, μέγιστο: 238,1) για «placebo/δεξ». Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης (complete response, CR), μερικής ανταπόκρισης (partial response, PR) και συνολικής ανταπόκρισης (CR+PR) στο σκέλος «λεν/δεξ» παραμένουν σημαντικά υψηλότερα από ό,τι στο σκέλος «placebo/δεξ» και στις δύο μελέτες. Η διάμεση συνολική επιβίωση στην ανάλυση παρατεταμένης παρακολούθησης των κοινών μελετών είναι 164,3 εβδομάδες (95% CI: 145,1, 192,6) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «λεν/δεξ» έναντι 136,4 εβδομάδες (95% CI: 113,1, 161,7) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

«placebo/δεξ». Παρά το γεγονός ότι 170 από τους 351 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε «placebo/δεξ» έλαβαν λεναλιδομίδη μετά την εξέλιξη της νόσου ή μετά την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους των μελετών, η κοινή ανάλυση της συνολικής επιβίωσης κατέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης για τη «λεν/δεξ» σε σχέση με το «placebo/δεξ» (HR = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Πίνακας 10. Σύνοψη των αποτελεσμάτων των αναλύσεων αποτελεσματικότητας από την ημερομηνία αποκοπής για παρατεταμένη παρακολούθηση — κοινές μελέτες MM-009 και MM-010 (ημερομηνίες αποκοπής 23 Ιουλίου 2008 και 2 Μαρτίου 2008, αντίστοιχα)

Καταληκτικό σημείο	**λεν/δεξ (N = 353)**	**placebo/δεξ (N = 351)**	
Χρόνος μέχρι το συμβάν			**HR [95% CI], τιμή p[α]**
Χρόνος μέχρι την εξέλιξη Διάμεση τιμή [95% CI], εβδομάδες	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p < 0,001
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Διάμεση τιμή [95% CI], εβδομάδες	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p < 0,001
Συνολική επιβίωση Διάμεση τιμή [95% CI], εβδομάδες Ποσοστό συνολικής επιβίωσης 1 έτους	164,3 [145,1, 192,6] 82%	136,4 [113,1, 161,7] 75%	0,833 [0,687, 1,009], p = 0,045
Ποσοστό ανταπόκρισης			**Λόγος οφέλους [95% CI], τιμή p[β]**
Συνολική ανταπόκριση [n, %] Πλήρης ανταπόκριση [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

[α] Αμφίπλευρος έλεγχος log rank για σύγκριση καμπυλών επιβίωσης μεταξύ ομάδων θεραπείας.
[β] Αμφίπλευρος έλεγχος chi-square με διόρθωση συνέχειας.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λεναλιδομίδης αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις λόγω μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων χαμηλού ή μεσαίου-1 κινδύνου που σχετίζονται με την κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 με ή χωρίς άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, σε δύο κύριες μελέτες: μια φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 3 σκελών μελέτη δύο δόσεων λεναλιδομίδης χορηγούμενης από του στόματος (10 mg και 5 mg) έναντι εικονικού φαρμάκου (MDS-004) και μια φάσης 2, πολυκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη λεναλιδομίδης (10 mg) (MDS-003).

Τα αποτελέσματα που εμφανίζονται παρακάτω αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία που μελετήθηκε στις μελέτες MDS-003 και MDS-004, ενώ τα αποτελέσματα στον υποπληθυσμό με μεμονωμένη απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) παρουσιάζονται επίσης χωριστά.

Στη μελέτη MDS-004, στην οποία 205 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εξίσου για να λάβουν λεναλιδομίδη των 10 mg, των 5 mg ή εικονικό φάρμακο, η πρωταρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας αποτελείτο από μια σύγκριση των ποσοστών ανταπόκρισης ως προς την ανεξαρτησία από μεταγγίσεις των σκελών των 10 mg και 5 mg λεναλιδομίδης έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου (διπλά τυφλή φάση 16 έως 52 εβδομάδες και ανοικτής επισήμανσης έως και συνολικά 156 εβδομάδες). Ασθενείς που δεν εμφάνισαν ενδείξεις τουλάχιστον μιας ελάσσονος ερυθροποιητικής ανταπόκρισης μετά από 16 εβδομάδες θα έπρεπε να διακόψουν τη θεραπεία. Ασθενείς που εμφάνισαν ενδείξεις τουλάχιστον μιας ελάσσονος ερυθροποιητικής ανταπόκρισης μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι την υποτροπή της ερυθροποιητικής ανταπόκρισης, την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

αποδεκτής τοξικότητας. Ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αρχικά εικονικό φάρμακο ή 5 mg λεναλιδομίδης και δεν επετεύχθη τουλάχιστον μια ελάσσονα ερυθροποιητική ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, τους επετράπη να μεταταχθούν από εικονικό φάρμακο σε 5 mg λεναλιδομίδης ή να συνεχίσουν τη θεραπεία με λεναλιδομίδη σε υψηλότερη δόση (5 mg έως 10 mg).

Στη μελέτη MDS-003, στην οποία 148 ασθενείς έλαβαν λεναλιδομίδη σε δόση των 10 mg, η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας αποτελείτο από μια αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών με λεναλιδομίδη στην επίτευξη αιματοποιητικής βελτίωσης σε άτομα με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα χαμηλού ή μεσαίου-1 κινδύνου.

Πίνακας 11. Σύνοψη των αποτελεσμάτων της αποτελεσματικότητας – μελέτες MDS-004 (διπλά τυφλή φάση) και MDS-003, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

Καταληκτικό σημείο	**MDS-004 N = 205**			**MDS-003 N = 148**
	10 mg† N = 69	**5 mg†† N = 69**	**Εικονικό φάρμακο N = 67**	**10 mg N = 148**
Ανεξαρτησία από Μεταγγίσεις (≥ 182 ημέρες) #	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Ανεξαρτησία από Μεταγγίσεις (≥ 56 ημέρες) #	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Διάμεσος Χρόνος έως την Ανεξαρτησία από Μεταγγίσεις (εβδομάδες)	4,6	4,1	0,3	4,1
Διάμεση Διάρκεια της Ανεξαρτησίας από Μεταγγίσεις (εβδομάδες)	ΔΕ∞	ΔΕ	ΔΕ	114,4
Διάμεση Αύξηση της Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

†Άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 10 mg λεναλιδομίδης για 21 ημέρες σε κύκλους 28 ημερών
†† Άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 5 mg λεναλιδομίδης για 28 ημέρες σε κύκλους 28 ημερών
* Η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη διπλά τυφλή θεραπεία λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας πριν από την είσοδο στην ανοιχτή φάση
#Σχετίζεται με μια αύξηση της Hgb της τάξης του ≥ 1 g/dl
∞ Δεν επετεύχθη (δηλ. δεν επετεύχθη η διάμεση)

Στην MDS-004, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υπό θεραπεία με 10 mg λεναλιδομίδης πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις (> 182 ημέρες) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (55,1% έναντι 6,0%). Μεταξύ των 47 ασθενών με μεμονωμένη κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 10 mg λεναλιδομίδης, επετεύχθη ανεξαρτησία από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων σε 27 ασθενείς (57,4%).

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανεξαρτησία από μεταγγίσεις στο σκέλος των 10 mg λεναλιδομίδης ήταν 4,6 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια της ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις δεν επετεύχθη σε οποιοδήποτε από τα σκέλη θεραπείας, αλλά θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 έτη για τα άτομα που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη. Η διάμεση αύξηση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) από την αρχική τιμή στο σκέλος των 10 mg ήταν 6,4 g/dl.

Στα πρόσθετα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλαμβάνονται η κυτταρογενετική ανταπόκριση (στο σκέλος των 10 mg μείζονες και ελάσσονες κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν στο 30,0% και 24,0% των ατόμων, αντίστοιχα), η αξιολόγηση της Σχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (Health Related Quality of Life, HRQoL) και η εξέλιξη σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. Τα αποτελέσματα της κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και της HRQoL συμφωνούσαν με τα ευρήματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου και ήταν υπέρ της θεραπείας με λεναλιδομίδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η πληροφορία δεν είναι πλέον σε ισχύ

Στην MDS-003, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα υπό θεραπεία με 10 mg λεναλιδομίδης (58,1%) πέτυχε την ανεξαρτησία από μεταγγίσεις (> 182 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανεξαρτησία από μεταγγίσεις ήταν 4,1 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια της ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις ήταν 114,4 εβδομάδες. Η διάμεση αύξηση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) ήταν 5,6 g/dL. Μείζονες και ελάσσονες κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν στο 40,9% και 30,7% των ατόμων, αντίστοιχα.

Ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων που συμμετείχαν στην MDS-003 (72,9%) και την MDS-004 (52,7%) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης.

Οζώδες λέμφωμα

AUGMENT - CC-5013-NHL-007
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη έναντι της ριτουξιμάμπης συν εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό iNHL, συμπεριλαμβανομένου ΟΛ, σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Συνολικά 358 ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ΛΟΖ ή με ΟΛ Βαθμού 1, 2 ή 3α (CD20+ βάσει εξέτασης κυτταρομετρίας ροής ή ιστοχημικής εξέτασης), όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή ή τοπικό παθολογοανατόμο, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1. Τα άτομα είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας.

Η λεναλιδομίδη χορηγήθηκε από του στόματος σε 20 mg άπαξ ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών για 12 κύκλους ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η δόση της ριτουξιμάμπης ήταν 375 mg/m2 κάθε εβδομάδα στον κύκλο 1 (ημέρες 1, 8, 15 και 22) και την ημέρα 1 κάθε κύκλου 28 ημερών από τον κύκλο 2 έως τον κύκλο 5. Όλοι οι υπολογισμοί δοσολογίας για τη ριτουξιμάμπη βασίστηκαν στην επιφάνεια σώματος (BSA) του ασθενούς, με χρήση του πραγματικού βάρους του ασθενούς.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη με την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης συν εικονικό φάρμακο σε άτομα με υποτροπιάζον/ανθεκτικό ΟΛ Βαθμού 1, 2 ή 3α ή ΛΟΖ. Ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στην PFS ως το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, όπως αξιολογήθηκε από την IRC με χρήση των κριτηρίων του 2007 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (IWG) αλλά χωρίς τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

Οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης ήταν να συγκριθεί η ασφάλεια της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη με την ασφάλεια της ριτουξιμάμπης συν εικονικό φάρμακο. Άλλοι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης συν λεναλιδομίδη με την αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης συν εικονικό φάρμακο, με βάση τις ακόλουθες άλλες παραμέτρους αποτελεσματικότητας: Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), ποσοστό CR και διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) κατά IWG 2007 χωρίς PET και OS.

Αποτελέσματα από τον συνολικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένου πληθυσμού με ΟΛ και ΛΟΖ, έδειξαν ότι σε διάμεση παρακολούθηση 28,3°μηνών, η μελέτη εκπλήρωνε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της PFS με λόγο επικινδυνότητας (HR) (διάστημα εμπιστοσύνης [CI]) 95% 0,45 (0,33, 0,61) τιμή p < 0,0001. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από τον πληθυσμό με οζώδες λέμφωμα παρουσιάζονται στον πίνακα 12.

Πίνακας 12: Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας για το οζώδες λέμφωμα – Μελέτη CC-5013-NHL-007

Φαρμακευτικό προϊόν που σημαίνει ιδέα κυκλοφορίας δεν έχει πλέον σε ισχύ

	ΟΛ (N = 295)	
	Λεναλιδομίδη και Ριτουξιμάμπη (N = 147)	Εικονικό φάρμακο και Ριτουξιμάμπη (N = 148)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) (κανόνες αποκοπής δεδομένων κατά EMA)		
Διάμεση PFS[α] (95% CI) (μήνες)	39,4 (25,1, ΔΕ)	13,8 (11,2, 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29, 0,55)[β]	
Τιμή p	< 0,0001[γ]	
Αντικειμενική ανταπόκριση[δ] (CR +PR), n (%) (IRC, κριτήρια ανταπόκρισης IWG 2007) 95% CI[στ]	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Πλήρης ανταπόκριση[δ], n (%) (IRC, κριτήρια ανταπόκρισης IWG 2007) 95% CI[στ]	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Διάρκεια ανταπόκρισης[δ] (διάμεση) (μήνες) 95% CI[α]	36,6 (24,9, ΔΕ)	15,5 (11,2, 25,0)
Συνολική επιβίωση[δ, ε] (OS)		
Ποσοστό OS στα 2 έτη %	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22, 0,92)[β]	
Παρακολούθηση		
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (min, max) (μήνες)	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

[α] Διάμεση εκτίμηση από ανάλυση Kaplan-Meier.
[β] Ο λόγος επικινδυνότητας και το διάστημα εμπιστοσύνης του εκτιμήθηκαν από μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox.
[γ] Τιμή p από έλεγχο log-rank.
[δ] Τα δευτερεύοντα και διερευνητικά καταληκτικά σημεία δεν είναι ελεγχόμενα κατά α.
[ε] Με διάμεση παρακολούθηση 28,6 μηνών, υπήρχαν 11 θάνατοι στο σκέλος R^2 και 24 θάνατοι στο σκέλος ελέγχου.
[στ] Ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης για διωνυμική κατανομή.

Οζώδες λέμφωμα για ασθενείς ανθεκτικούς στη ριτουξιμάμπη

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
Συνολικά 232 άτομα ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ΟΛ (Βαθμού 1, 2, 3α ή ΛΟΖ), όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή ή τοπικό παθολογοανατόμο, εντάχθηκαν στην περίοδο αρχικής θεραπείας με 12 κύκλους λεναλιδομίδης συν ριτουξιμάμπη. Τα άτομα που πέτυχαν CR/CRu, PR ή SD έως το τέλος της περιόδου θεραπείας εφόδου τυχαιοποιήθηκαν για να εισαχθούν στην περίοδο θεραπείας συντήρησης. Όλα τα άτομα που εντάχθηκαν έπρεπε να είχαν λάβει στο παρελθόν τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία κατά του λεμφώματος. Σε αντίθεση με τη μελέτη NHL-007, η μελέτη NHL-008 περιλάμβανε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη ριτουξιμάμπη (χωρίς ανταπόκριση ή υποτροπίασαν εντός 6 μηνών θεραπείας με ριτουξιμάμπη ή ήταν ανθεκτικοί και στη ριτουξιμάμπη και στη χημειοθεραπεία).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας εφόδου, χορηγήθηκε λεναλιδομίδη 20 mg τις ημέρες 1-21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών για έως και 12 κύκλους ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή την απόσυρση της συγκατάθεσης ή την εξέλιξη της νόσου. Η δόση της ριτουξιμάμπης ήταν 375 mg/m^2 κάθε εβδομάδα στον κύκλο 1 (ημέρες 1, 8, 15 και 22) και την

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ημέρα 1 κάθε δεύτερου κύκλου 28 ημερών (κύκλοι 3, 5, 7, 9 και 11) έως και για 12 κύκλους θεραπείας. Όλοι οι υπολογισμοί δοσολογίας για τη ριτουξιμάμπη βασίστηκαν στην επιφάνεια σώματος (BSA) του ασθενούς και το πραγματικό του βάρος.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται βασίζονται σε μια ενδιάμεση ανάλυση που επικεντρώθηκε στην περίοδο θεραπείας εφόδου ενός σκέλους. Οι προσδιορισμοί της αποτελεσματικότητας βασίζονται στο ORR κατά βέλτιστη ανταπόκριση ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο, με χρήση μιας τροποποίησης των κριτηρίων ανταπόκρισης του 1999 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (κριτήρια ανταπόκρισης IWG). Ο δευτερεύων στόχος ήταν να αξιολογηθούν άλλες παράμετροι αποτελεσματικότητας, όπως η DoR.

Πίνακας 13: Περίληψη των συνολικών δεδομένων αποτελεσματικότητας (περίοδος θεραπείας εφόδου) – μελέτη CC-5013-NHL-008

	Όλα τα άτομα			Άτομα με ΟΛ		
	Σύνολο N=187 [α]	Ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμπη: Ναι N=77	Ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμπη: Όχι N=110	Σύνολο N=148	Ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμπη: Ναι N=60	Ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμπη: Όχι N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Αριθμός ανταποκριθέντων	**N=127**	**N=45**	**N=82**	**N=104**	**N=35**	**N=69**
% ατόμων με DoR [β] ≥ 6 μήνες (95% CI) [γ]	**93.0 (85,1, 96,8)**	**90,4 (73,0, 96,8)**	**94,5 (83,9, 98,2)**	**94,3 (85,5, 97,9)**	**96,0 (74,8, 99,4)**	**93,5 81,0, 97,9**
% ατόμων με DoR [β] ≥ 12 μήνες (95% CI) [γ]	**79,1 (67,4, 87,0)**	**73,3 (51,2, 86,6)**	**82,4 (67,5, 90,9)**	**79,5 (65,5, 88,3)**	**73,9 (43,0, 89,8)**	**81,7 64,8, 91,0**

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, ΟΛ = οζώδες λέμφωμα
[α] Ο πληθυσμός πρωτογενούς ανάλυσης για αυτή τη μελέτη είναι πληθυσμός αξιολογήσιμος για αποτελεσματικότητα εφόδου (IEE).
[β] Ως διάρκεια ανταπόκρισης ορίζεται ο χρόνος (μήνες) από την αρχική ανταπόκριση (τουλάχιστον PR) έως την τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο, όποιο προκύψει πρώτο.
[γ] Τα στατιστικά στοιχεία λήφθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier. Το 95% CI βασίζεται στον τύπο Greenwood.
Σημειώσεις: Η ανάλυση πραγματοποιείται μόνο για άτομα που έχουν επιτύχει PR ή καλύτερη ανταπόκριση μετά την ημερομηνία πρώτης δόσης της θεραπείας εφόδου και πριν από οποιαδήποτε περίοδο θεραπείας συντήρησης και κάθε επακόλουθη θεραπεία κατά του λεμφώματος στην περίοδο εφόδου. Το ποσοστό βασίζεται στον συνολικό αριθμό ανταποκριθέντων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει ειδική για το προϊόν απαλλαγή για το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει λεναλιδομίδη, η οποία ισχύει σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για νεοπλασματικές παθήσεις από ώριμα Β-κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεναλιδομίδη έχει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα και μπορεί συνεπώς να υπάρχει με τις

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

οπτικά ενεργές μορφές S(-) και R(+). Η λεναλιδομίδη παράγεται ως ρακεμικό μίγμα. Η λεναλιδομίδη είναι γενικά περισσότερο διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες αλλά εμφανίζει τη μέγιστη διαλυτότητα σε διάλυμα 0,1 N HCl.

Απορρόφηση

Η λεναλιδομίδη απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, υπό συνθήκες νηστείας, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται μεταξύ 0,5 και 2 ωρών μετά τη λήψη της δόσης. Σε ασθενείς, καθώς και σε υγιείς εθελοντές, η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης (AUC) αυξάνονται αναλογικά με τις αυξήσεις στη δόση. Οι πολλαπλές δόσεις δεν προκαλούν σημαντική συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος. Στο πλάσμα, οι σχετικές εκθέσεις των S- και R-εναντιομέρων της λεναλιδομίδης ήταν περίπου 56% και 44% αντιστοίχως.

Η συγχορήγηση μαζί με ένα γεύμα υψηλό σε λίπος και υψηλό σε θερμίδες σε υγιείς εθελοντές μειώνει το βαθμό απορρόφησης, οδηγώντας σε μια μείωση περίπου 20% στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) και 50% μείωση στη C_{max} του πλάσματος. Ωστόσο, στις κύριες δοκιμές έγκρισης πολλαπλού μυελώματος και μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων όπου προσδιορίστηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για τη λεναλιδομίδη, το φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Έτσι, η λεναλιδομίδη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι ο από του στόματος ρυθμός απορρόφησης της λεναλιδομίδης είναι παρόμοιος μεταξύ ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα (ΜΜ) και ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση της (^{14}C)-λεναλιδομίδης στις πρωτεΐνες πλάσματος ήταν χαμηλή με μέση δέσμευση στις πρωτεΐνες πλάσματος 23% και 29%, σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και υγιείς εθελοντές αντιστοίχως.

Η λεναλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα (< 0,01% της δόσης) μετά τη χορήγηση mg/ημέρα και το φαρμακευτικό προϊόν δεν ανιχνεύεται στο σπέρμα ενός υγιούς ατόμου 3 ημέρες μετά τη διακοπή της ουσίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Τα αποτελέσματα από *in vitro* μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπους καταδεικνύουν ότι η λεναλιδομίδη δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, γεγονός που υποδεικνύει ότι η χορήγηση λεναλιδομίδης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν είναι πιθανό να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις στο μεταβολισμό φαρμακευτικών προϊόντων στον άνθρωπο. *In vitro* μελέτες καταδεικνύουν ότι η λεναλιδομίδη δεν έχει καμία αναστολτική δράση επί των CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ή UGT1A1. Ως εκ τούτου, η λεναλιδομίδη είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων όταν συγχορηγείται με υποστρώματα αυτών των ενζύμων.

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λεναλιδομίδη δεν είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), των πολυανθεκτικών σε φάρμακα πρωτεϊνών (MRP) μεταφοράς MRP1, MRP2 ή MRP3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) OAT1 και OAT3, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) OCT1 και OCT2, της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) MATE1 και των καινοτόμων μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCTN) OCTN1 και OCTN2.

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λεναλιδομίδη δεν έχει καμία αναστολτική δράση επί της

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ανθρώπινης αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), της BCRP, της MRP2, του OAT1, του OAT3, του OATP1B1, του OATP1B3 και του OCT2.

Το μεγαλύτερο μέρος της λεναλιδομίδης αποβάλλεται στα ούρα. Η συνεισφορά της απέκκρισης διαμέσου νεφρών στην συνολική κάθαρση, σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήταν 90%, με το 4% της λεναλιδομίδης να αποβάλλεται στα κόπρανα.

Η λεναλιδομίδη μεταβολίζεται σε περιορισμένο βαθμό, καθώς το 82% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Η υδροξυ-λεναλιδομίδη και η N-ακετυλο-λεναλιδομίδη αντιπροσωπεύουν το 4,59% και το 1,83% της απεκκρινόμενης δόσης αντίστοιχα. Η νεφρική κάθαρση της λεναλιδομίδης υπερβαίνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και επομένως εκκρίνεται τουλάχιστον ενεργώς σε κάποιον βαθμό.

Σε δόσεις των 5 έως 25 mg/ημέρα, η ημίσεια ζωή στο πλάσμα είναι περίπου 3 ώρες σε υγιείς εθελοντές και κυμαίνεται από 3 έως 5 ώρες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αποκλειστικά για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της λεναλιδομίδης στους ηλικιωμένους. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού περιελάμβαναν ασθενείς με ηλικίες που κυμαίνονταν από 39 έως 85 ετών και υποδεικνύουν ότι η ηλικία δεν επηρεάζει την κάθαρση της λεναλιδομίδης (έκθεση στο πλάσμα). Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, απαιτείται προσοχή κατά την επιλογή της δοσολογίας και συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λεναλιδομίδης μελετήθηκαν σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία λόγω καλοήθων καταστάσεων. Σε αυτή τη μελέτη, δύο μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για την κατηγοριοποίηση της νεφρικής λειτουργίας: μετρήθηκε η κάθαρση κρεατινίνης από ούρα 24ώρου και υπολογίστηκε η κάθαρση κρεατινίνης από την εξίσωση Cockcroft-Gault. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται (< 50 ml/min), η συνολική κάθαρση της λεναλιδομίδης μειώνεται αναλογικά, προκαλώντας μια αύξηση στην AUC. Η AUC αυξήθηκε κατά περίπου 2,5, 4 και 5 φορές σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και τελικού σταδίου νεφρική νόσο, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ομάδα που συνδύαζε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ημίσεια ζωή της λεναλιδομίδης αυξήθηκε από περίπου 3,5 ώρες σε άτομα με κάθαρση κρεατινίνης > 50 ml/min σε περισσότερο από 9 ώρες σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία < 50 ml/min. Εντούτοις, η νεφρική δυσλειτουργία δεν μετέβαλε την από του στόματος απορρόφηση της λεναλιδομίδης. Η C_{max} ήταν παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία. Περίπου το 30% του φαρμακευτικού προϊόντος στο σώμα απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας εφάπαξ 4ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού περιελάμβαναν ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (N = 16, ολική χολερυθρίνη > 1 έως ≤ 1,5 x ULN ή AST > ULN) και υποδεικνύουν ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την κάθαρση της λεναλιδομίδης (έκθεση στο πλάσμα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Άλλοι ενδογενείς παράγοντες

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι το σωματικό βάρος (33 - 135

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώληση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

kg), το φύλο, η φυλή και ο τύπος των αιματολογικών κακοηθειών [πολλαπλό μυέλωμα (ΜΜ) ή μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS)] δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της λεναλιδομίδης σε ενήλικες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης διενεργήθηκε σε πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε λεναλιδομίδη σε δόσεις από 0,5 και μέχρι 4 mg/kg/ημέρα. Τα ευρήματα από τη συγκεκριμένη μελέτη υποδεικνύουν ότι η λεναλιδομίδη προκάλεσε εξωτερικές δυσπλασίες, όπως ατρησία πρωκτού και δυσπλασίες άνω και κάτω άκρων (κεκαμμένα, κοντά, ανώμαλα, ανώμαλης στροφής ή και απόντα μέρη των άκρων, ολιγο- ή και πολυδακτυλία) στους απογόνους θηλυκών πιθήκων που έλαβαν τη δραστική ουσία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Διάφορες σπλαχνικές επιδράσεις (αποχρωματισμός, ερυθρές εστίες σε διαφορετικά όργανα, μικρή άχρωμη μάζα πάνω από την κολποκοιλιακή βαλβίδα, μικρή χοληδόχο κύστη, δυσπλασία διαφράγματος) παρατηρήθηκαν επίσης σε μονά έμβρυα.

Η λεναλιδομίδη δύναται να παρουσιάσει οξεία τοξικότητα. Οι ελάχιστες θανατηφόρες δόσεις μετά την από του στόματος χορήγηση ήταν > 2.000 mg/kg/ημέρα σε τρωκτικά. Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση 75, 150 και 300 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους για μέχρι 26 εβδομάδες επέφερε αναστρέψιμη σχετιζόμενη με τη θεραπεία αύξηση στη μετάλλωση της νεφρικής πυέλου και στις 3 δόσεις, κυρίως στους θηλυκούς αρουραίους. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) θεωρήθηκε ότι είναι χαμηλότερο από 75 mg/kg/ημέρα, το οποίο είναι περίπου 25 φορές υψηλότερο από την ημερήσια έκθεση του ανθρώπου με βάση την έκθεση AUC. Επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση 4 και 6 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους για μέχρι 20 εβδομάδες προκάλεσε θνησιμότητα και σημαντική τοξικότητα (έντονη μείωση του σωματικού βάρους, μειωμένοι αριθμοί ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, αιμορραγία πολλαπλών οργάνων, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, λεμφοειδής ατροφία και ατροφία του μυελού των οστών). Επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση 1 και 2 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους για μέχρι 1 έτος επέφερε αναστρέψιμες μεταβολές στην κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, μια ελαφρά μείωση στο λόγο μυελοειδών/ερυθροειδών κυττάρων, και ατροφία του θύμου αδένα. Ήπια καταστολή του αριθμού των λευκοκυττάρων παρατηρήθηκε στη δόση 1 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε περίπου την ίδια δόση του ανθρώπου με βάση τις συγκρίσεις AUC.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης *in vitro* (βακτηριακή μετάλλαξη, ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, λέμφωμα ποντικού, εμβρυϊκή κυτταρική εξαλλαγή συριακού κρικήτου) και *in vivo* (μικροπυρήνας αρουραίου) δεν αποκάλυψαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες σε επίπεδο γονιδίου ή χρωμοσώματος. Μελέτες καρκινογόνου δράσης με τη λεναλιδομίδη δεν έχουν διεξαχθεί.

Μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου διενεργήθηκαν προηγουμένως σε κουνέλια. Σε αυτές τις μελέτες στα κουνέλια, χορηγήθηκαν 3, 10 και 20 mg/kg/ημέρα από του στόματος. Μια απουσία του ενδιάμεσου λοβού του πνεύμονα παρατηρήθηκε στα 10 και 20 mg/kg/ημέρα με εξάρτηση από τη δόση, και μετατοπισμένοι νεφροί παρατηρήθηκαν στα 20 mg/kg/ημέρα. Αν και αυτά παρατηρήθηκαν σε επίπεδα τοξικά για τη μητέρα, μπορούν να αποδοθούν σε μια άμεση επίδραση. Μεταβολές του μαλακού ιστού και του σκελετικού συστήματος στα έμβρυα παρατηρήθηκαν επίσης στα 10 και 20 mg/kg/ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μαννιτόλη (E421)
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)

Φαρμακευτικό Πακέτο του σπόνσορα κυκλοφορούσες δεν είναι πλέον σε ισχύ

Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Τρυγικό οξύ (E334)
Διβεχενικός εστέρας γλυκερίνης

Κέλυφος καψακίου

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- ποβιδόνη
- τιτανίου διοξείδιο (E171)

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- ποβιδόνη
- τιτανίου διοξείδιο (E171)

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια
Υπρομελλόζη
Καρραγενάνη (E407)
Κάλιο χλωριούχο (E508)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Μελάνι εκτύπωσης:
- κόμμεα λάκκας (E904)
- ποβιδόνη
- τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αποσπώμενη κυψέλη μονάδας δόσης (OPA/Al/PVC//PET/Al), ημερολογιακή συσκευασία: 7 x 1 ή 21 x 1 σκληρό καψάκιο, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται. Εάν κόνις από λεναλιδομίδη έλθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι. Εάν

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

η λεναλιδομίδη έλθει σε επαφή με τις βλεννογόνους μεμβράνες, αυτές θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό.

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Στη συνέχεια τα γάντια θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά έτσι ώστε να αποφεύγεται τυχόν έκθεση του δέρματος, να τοποθετούνται σε σφραγιζόμενη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιό για ασφαλή απόρριψη σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/001
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/002

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/003
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/004

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/005
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/006

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/007
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/008

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/009
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/010

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/011
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/012

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια
7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/013
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Φεβρουαρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Φαρμακευτικό προϊόν που φέρει άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Φαρμακευτικό προϊόν πριν τοποθετηθεί η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

1. Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με τις λεπτομέρειες ενός ελεγχόμενου συστήματος διανομής με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές και πρέπει να υλοποιήσει αυτά τα προγράμματα σε εθνικό επίπεδο ώστε να διασφαλιστεί ότι:
    - Πριν από τη συνταγογράφηση (σε συμφωνία με την εθνική αρμόδια αρχή, πριν τη χορήγηση), όλοι οι επαγγελματίες υγείας οι οποίοι πρόκειται να συνταγογραφήσουν (και να χορηγήσουν) το Lenalidomide Krka d.d. θα λάβουν ένα πακέτο πληροφοριών για τον ιατρό, το οποίο περιέχει τα ακόλουθα:
        - Εκπαιδευτικό πακέτο του επαγγελματία υγείας
        - Εκπαιδευτικά φυλλάδια για τους ασθενείς
        - Κάρτες ασθενούς
        - Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και Επισήμανση
2. Ο ΚΑΚ πρέπει να υλοποιήσει ένα πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης (Pregnancy Prevention Program, PPP) σε κάθε Κράτος Μέλος. Οι λεπτομέρειες του PPP πρέπει να έχουν συμφωνηθεί με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος και πρέπει να εφαρμοστούν πριν από τη διάθεση του προϊόντος.
3. Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το τελικό κείμενο του περιεχομένου του πακέτου πληροφοριών για τον ιατρό, με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος και να διασφαλίσει ότι τα υλικά περιέχουν τα κύρια στοιχεία, όπως περιγράφονται παρακάτω.
4. Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την υλοποίηση του συστήματος κάρτας ασθενούς σε κάθε Κράτος Μέλος.

Κύρια στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν

<u>Το Εκπαιδευτικό Πακέτο του Επαγγελματία Υγείας</u>

Το Εκπαιδευτικό πακέτο του Επαγγελματία Υγείας θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Συνοπτικό ιστορικό της λεναλιδομίδης κατά την εγκεκριμένη ένδειξή της
- Δοσολογία
- Μέγιστη συνταγογραφούμενη διάρκεια θεραπείας
    - 4 εβδομάδες για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
    - 12 εβδομάδες για άνδρες και γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης
- Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων, λόγω του τερατογόνου δυναμικού της λεναλιδομίδης στα ζώα και της αναμενόμενης τερατογόνου δράσης της λεναλιδομίδης στους ανθρώπους
- Καθοδήγηση σχετικά με τον χειρισμό της κυψέλης ή του καψακίου του Lenalidomide Krka d.d. για τους επαγγελματίες υγείας και τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς
- Υποχρεώσεις του επαγγελματία υγείας σχετικά με τη συνταγογράφηση του Lenalidomide Krka d.d.
    - Ανάγκη παροχής αναλυτικών οδηγιών και ενημέρωσης στους ασθενείς
    - Διασφάλιση του ότι οι ασθενείς είναι ικανοί να συμμορφωθούν με τις απαιτήσεις για την ασφαλή χρήση του Lenalidomide Krka d.d.
    - Ανάγκη παροχής στους ασθενείς του κατάλληλου εκπαιδευτικού φυλλαδίου για τους ασθενείς και της κάρτας ασθενούς
- <u>Υποδείξεις ασφαλείας προς όλους τους ασθενείς</u>
    - Απόρριψη άχρηστου φαρμάκου
    - Τοπικές διατάξεις ειδικές για τη χώρα σχετικά με τη συνταγογράφηση για τη χορήγηση του Lenalidomide Krka d.d. εάν απαιτείται
    - Περιγραφή του κινδύνου αντίδρασης αναζωπύρωσης όγκου
    - Περιγραφή του κινδύνου εξέλιξης σε AML σε ασθενείς με MDS, συμπεριλαμβανομένων των ποσοστών εμφάνισης από κλινικές δοκιμές
    - Περιγραφή του κινδύνου των SPM
- <u>Περιγραφή του PPP και κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το φύλο και τη δυνατότητα τεκνοποίησης</u>

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- Αλγόριθμος για την υλοποίηση του PPP
- Ορισμός των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (WCBP) και δράσεις που πρέπει να αναλάβει ο ιατρός σε περίπτωση αβεβαιότητας

- <u>Υποδείξεις ασφαλείας για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία</u>
  - Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
  - Περιγραφή του PPP
  - Ανάγκη για επαρκή αντισύλληψη (ακόμα και εάν η γυναίκα έχει αμηνόρροια) και ορισμός της επαρκούς αντισύλληψης
  - Προγραμματισμός τεστ εγκυμοσύνης
    - Υποδείξεις για τις κατάλληλες δοκιμασίες
    - Πριν την έναρξη της θεραπείας
    - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με τη μέθοδο αντισύλληψης
    - Μετά το πέρας της θεραπείας
  - Ανάγκη άμεσης διακοπής του Lenalidomide Krka d.d. σε περίπτωση υποψίας εγκυμοσύνης
  - Ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού σε περίπτωση υποψίας εγκυμοσύνης
- <u>Υποδείξεις ασφαλείας για τους άνδρες</u>
  - Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
  - Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και εάν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
    - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lenalidomide Krka d.d.
    - Για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελική δόση.
  - Διασφάλιση του ότι θα ενημερωθεί άμεσα ο θεράπων ιατρός σε περίπτωση που η σύντροφος του ασθενούς μείνει έγκυος ενόσω ο ασθενής λάμβανε Lenalidomide Krka d.d. ή σε μικρό χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Lenalidomide Krka d.d.
- <u>Απαιτήσεις σε περίπτωση εγκυμοσύνης</u>
  - Οδηγίες για άμεση διακοπή του Lenalidomide Krka d.d. σε περίπτωση υποψίας εγκυμοσύνης, σε γυναίκα ασθενή
  - Ανάγκη παραπομπής σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στη διαχείριση διαμαρτιών διάπλασης και της διάγνωσής τους για αξιολόγηση και καθοδήγηση
  - Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά κάθε υποψίας εγκυμοσύνης
  - Έντυπο αναφοράς εγκυμοσύνης
- <u>Λίστα ελέγχου για τους ιατρούς</u>, η οποία διασφαλίζει ότι οι ασθενείς λαμβάνουν την κατάλληλη ενημέρωση σχετικά με τη θεραπεία, τις μεθόδους αντισύλληψης και την πρόληψη της εγκυμοσύνης, σύμφωνα με το φύλο τους και την κατάσταση δυνατότητας τεκνοποίησης κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Έντυπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

<u>Εκπαιδευτικά φυλλάδια για τους ασθενείς</u>

Τα Εκπαιδευτικά φυλλάδια για τους ασθενείς πρέπει να περιέχουν:

- Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία
- Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς που δεν έχουν δυνατότητα τεκνοποίησης
- Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς

Όλα τα φυλλάδια ασθενών πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα στοιχεία:

- Ότι η λεναλιδομίδη έχει τερατογόνο δράση στα ζώα και αναμένεται να έχει τερατογόνο δράση στους ανθρώπους
- Περιγραφή της κάρτας ασθενούς και της αναγκαιότητάς της
- Απόρριψη άχρηστου φαρμάκου
- Καθοδήγηση σχετικά με το χειρισμό της λεναλιδομίδης για τους ασθενείς, τα άτομα που τους φροντίζουν και τα μέλη της οικογένειας
- Εθνικές ή άλλες εφαρμοζόμενες ειδικές διατάξεις για τη συνταγογράφηση της χορήγησης του Lenalidomide Krka d.d.
- Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δώσει το Lenalidomide Krka d.d. σε οποιοδήποτε άλλο άτομο

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- Ότι ο ασθενής δεν πρέπει να δωρίσει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων προσωρινής διακοπής της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Lenalidomide Krka d.d.
- Ότι ο ασθενής πρέπει να ενημερώσει τον ιατρό του σχετικά με οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει επίσης να παρέχονται στο κατάλληλο φυλλάδιο:

<u>Φυλλάδιο για γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία</u>
- Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Περιγραφή του PPP
- Ανάγκη για επαρκή αντισύλληψη και ορισμός της επαρκούς αντισύλληψης
- Προγραμματισμός τεστ εγκυμοσύνης
    - Πριν την έναρξη της θεραπείας
    - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπιγγικής στείρωσης
    - Μετά το πέρας της θεραπείας
- Ανάγκη άμεσης διακοπής του Lenalidomide Krka d.d. σε περίπτωση υποψίας εγκυμοσύνης
- Ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον ιατρό τους σε περίπτωση υποψίας εγκυμοσύνης

<u>Φυλλάδιο για άνδρες ασθενείς</u>
- Ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση εμβρύων
- Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών εάν η σεξουαλική σύντροφος είναι έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματική αντισύλληψη (ακόμα και εάν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου)
    - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lenalidomide Krka d.d.
    - Για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την τελική δόση
- Ότι εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος, πρέπει να ενημερώσει άμεσα το θεράποντα ιατρό του
- Ότι ο ίδιος δεν πρέπει να δωρίσει σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων προσωρινής διακοπής της δόσης) και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Lenalidomide Krka d.d.

<u>Κάρτα ασθενούς</u>
Η κάρτα ασθενούς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:
- Επιβεβαίωση ότι έχει πραγματοποιηθεί η κατάλληλη ενημέρωση
- Τεκμηρίωση της κατάστασης δυνατότητας τεκνοποίησης
- Ημερομηνίες και αποτελέσματα των τεστ εγκυμοσύνης

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η δόση κλωσοριάς δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 2,5 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/001
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 5 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώληση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/003
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 7,5 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/005
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 10 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/007
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 15 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώληση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/009
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 20 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/011
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 25 mg λεναλιδομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

7 x 1 σκληρό καψάκιο
21 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΣΟΧΗ: Κίνδυνος σοβαρών συγγενών διαμαρτιών. Να μη χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης της Λεναλιδομίδης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώληση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/013
21 x 1 σκληρό καψάκιο: EU/1/20/1521/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg καψάκια

λεναλιδομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. Λυγίστε και σκίστε
2. Αφαιρέστε

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια
Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια
λεναλιδομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lenalidomide Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.
3. Πώς να πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lenalidomide Krka d.d.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lenalidomide Krka d.d. και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lenalidomide Krka d.d.
Το Lenalidomide Krka d.d. περιέχει τη δραστική ουσία «λεναλιδομίδη». Αυτό το φάρμακο ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που επηρεάζουν τον τρόπο δράσης του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Ποια είναι η χρήση του Lenalidomide Krka d.d.
Το Lenalidomide Krka d.d. χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:
- Πολλαπλό μυέλωμα
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
- Οζώδες λέμφωμα

Πολλαπλό μυέλωμα
Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου που επηρεάζει ένα συγκεκριμένο είδος λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται κύτταρα πλάσματος. Αυτά τα κύτταρα συγκεντρώνονται στο μυελό των οστών και διαιρούνται εκτός ελέγχου. Αυτό μπορεί να βλάψει τα οστά και τους νεφρούς.

Γενικά το πολλαπλό μυέλωμα δεν μπορεί να θεραπευθεί. Ωστόσο, τα σημεία και τα συμπτώματα μπορούν να ελαττωθούν σημαντικά ή να εξαφανιστούν για μια χρονική περίοδο. Αυτό ονομάζεται «ανταπόκριση».

<u>Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα - σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών</u>
Το Lenalidomide Krka d.d. χρησιμοποιείται μόνο του ως μια θεραπεία συντήρησης μετά από επαρκή αποκατάσταση η οποία ακολουθεί τη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα - σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών
Το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν:
- ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που ονομάζεται «βορτεζομίμπη»
- ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ονομάζεται «δεξαμεθαζόνη».
- ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που ονομάζεται «μελφαλάνη» και
- ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που ονομάζεται «πρεδνιζόνη».

Θα πάρετε αυτά τα άλλα φάρμακα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν θα συνεχίσετε να παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d. μόνο του.

Σε περίπτωση που είστε ηλικίας 75 ετών ή άνω ή έχετε μέτρια έως σοβαρά νεφρικά προβλήματα – ο γιατρός σας θα σας εξετάσει προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας.

Πολλαπλό μυέλωμα - σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία
Το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται μαζί με ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ονομάζεται «δεξαμεθαζόνη».

Το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί να σταματήσει την επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων του πολλαπλού μυελώματος. Έχει επίσης καταδειχθεί ότι καθυστερεί την υποτροπή του πολλαπλού μυελώματος μετά τη θεραπεία.

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)
Τα ΜΔΣ περιλαμβάνουν πολλές διαφορετικές νόσους του αίματος και του μυελού των οστών. Τα αιμοσφαίρια γίνονται μη φυσιολογικά και δεν λειτουργούν σωστά. Οι ασθενείς μπορούν να εμφανίσουν μια ποικιλία από σημεία και συμπτώματα, που περιλαμβάνουν χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), ανάγκη για μετάγγιση αίματος και διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης.

Το Lenalidomide Krka d.d. χρησιμοποιείται μόνο του για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών που έχουν διαγνωστεί με ΜΔΣ, όταν ισχύουν όλα τα παρακάτω:
- χρειάζεστε τακτικές μεταγγίσεις αίματος για την αντιμετώπιση των χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων («αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις»)
- έχετε μια κυτταρική ανωμαλία στο μυελό των οστών που ονομάζεται «μεμονωμένη κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5». Αυτό σημαίνει ότι ο οργανισμός σας δεν παράγει αρκετά υγιή αιμοσφαίρια
- άλλες θεραπείες που έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως, δεν είναι κατάλληλες ή δεν δρουν αρκετά καλά.

Το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων που παράγει το σώμα μειώνοντας τον αριθμό των μη φυσιολογικών κυττάρων:
- αυτό μπορεί να μειώσει τον αριθμό των μεταγγίσεων αίματος που χρειάζονται. Είναι πιθανό να μη χρειαστούν μεταγγίσεις.

Οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)
Το ΟΛ είναι ένας καρκίνος αργής εξέλιξης που προσβάλλει τα Β-λεμφοκύτταρα. Αυτά είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Όταν έχετε ΟΛ, πάρα πολλά από αυτά τα Β-λεμφοκύτταρα ενδέχεται να συγκεντρώνονται στο αίμα, τον μυελό των οστών, τους λεμφαδένες και τον σπλήνα σας.

Το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «ριτουξιμάμπη» για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία για οζώδες λέμφωμα.

Πώς δρα το Lenalidomide Krka d.d.
Το Lenalidomide Krka d.d. δρα επηρεάζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος και επιτίθεται απευθείας στον καρκίνο. Δρα με μια σειρά από διαφορετικούς τρόπους:
- σταματώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων
- διακόπτοντας την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων στον καρκίνο

Φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο η άδεια κυκλοφορίας έχει ανανεωθεί σε ισχύ

- ενεργοποιώντας μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.

Πρέπει να διαβάσετε τα φύλλα οδηγιών χρήσης όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που θα ληφθούν σε συνδυασμό με το Lenalidomide Krka d.d. πριν την έναρξη της θεραπείας με Lenalidomide Krka d.d..

Μην πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.:
- εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, **καθώς το Lenalidomide Krka d.d. αναμένεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο** (βλ. παράγραφο 2, «Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες»).
- εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, εκτός εάν λαμβάνετε όλα τα απαραίτητα μέτρα για να εμποδίσετε μια ενδεχόμενη εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 2, «Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες»). Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα καταγράψει μαζί με κάθε συνταγή ότι έχουν ληφθεί τα απαραίτητα μέτρα και θα σας χορηγήσει αυτή την επιβεβαίωση.
- σε περίπτωση αλλεργίας στη λεναλιδομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε αλλεργία στο φάρμακο, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Σε περίπτωση που οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ισχύει στην περίπτωσή σας, μην πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Lenalidomide Krka d.d. εάν:
- έχετε εμφανίσει θρόμβους στο αίμα κατά το παρελθόν - έχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες και τις αρτηρίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- έχετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης, όπως βήχα ή πυρετό
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν ιογενή λοίμωξη, ιδιαίτερα: λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ανεμοβλογιά- έρπητα ζωστήρα, HIV. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Η θεραπεία με το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί να προκαλέσει την επανενεργοποίηση του ιού σε ασθενείς που φέρουν τον ιό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγξει εάν είχατε ποτέ λοίμωξη από ηπατίτιδα Β
- έχετε νεφρικά προβλήματα – ο γιατρός σας ενδέχεται να προσαρμόσει τη δόση του Lenalidomide Krka d.d.
- έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή, είχατε ποτέ θρόμβο αίματος ή εάν καπνίζετε, έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης
- έχετε εμφανίσει μια αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια λήψης της θαλιδομίδης (ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος) όπως εξάνθημα, κνησμό, οίδημα, ζάλη ή δυσκολία στην αναπνοή
- έχετε εκδηλώσει στο παρελθόν έναν συνδυασμό από οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: διάχυτο εξάνθημα, ερυθρό δέρμα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, συμπτώματα γριπποειδούς συνδρομής, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων, ανωμαλίες στο αίμα (ηωσινοφιλία), διογκωμένους λεμφαδένες – αυτά είναι σημεία μιας σοβαρής δερματικής αντίδρασης που ονομάζεται Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο. (Βλ. επίσης παράγραφο 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”.)

Σε περίπτωση που οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν την έναρξη της θεραπείας.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτήν, σε περίπτωση που:

Φαρμακευτικό Προϊόν που σπάνια κυκλοφορεί σε εμπόριο σε ειδικά πλέον σε ισχύ

- παρατηρήσετε θολή όραση, απώλεια όρασης ή διπλωπία, δυσκολία στην ομιλία, αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, αλλαγή στον τρόπο βάδισης ή προβλήματα ισορροπίας, εμμένουσα αιμωδία, μειωμένη αίσθηση ή απώλεια αίσθησης, απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Όλα αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας πάθησης του εγκεφάλου γνωστής ως προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ). Εάν είχατε τα συμπτώματα αυτά πριν από τη θεραπεία με Lenalidomide Krka d.d., ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε αλλαγή στα συμπτώματα αυτά.
- εκδηλώσετε δύσπνοια, κόπωση, ζάλη, πόνο στο στήθος, ταχύτερο καρδιακό παλμό ή πρήξιμο στα πόδια ή τους αστραγάλους. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής πάθησης, η οποία είναι γνωστή ως πνευμονική υπέρταση (βλ. παράγραφο 4).

Εξετάσεις και έλεγχοι
Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lenalidomide Krka d.d. θα κάνετε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις. Αυτές θα τις κάνετε επειδή το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί να προκαλέσει μείωση των αιμοσφαιρίων που βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων (λευκά αιμοσφαίρια) και στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια). Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε εξέταση αίματος:
- πριν τη θεραπεία
- κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας
- στη συνέχεια, τουλάχιστον κάθε μήνα μετά από αυτό το διάστημα.

Μπορεί να αξιολογηθείτε για σημεία καρδιοπνευμονικών προβλημάτων πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

<u>Για ασθενείς με ΜΔΣ που λαμβάνουν Lenalidomide Krka d.d.</u>
Εάν έχετε ΜΔΣ, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσετε μια πιο προχωρημένη κατάσταση που ονομάζεται οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ). Επιπλέον, δεν είναι γνωστό πώς το Lenalidomide Krka d.d. επηρεάζει τις πιθανότητες να εμφανίσετε ΟΜΛ. Ο γιατρός σας μπορεί, επομένως, να σας υποβάλλει σε εξετάσεις για τον έλεγχο σημείων, τα οποία μπορεί να προβλέψουν καλύτερα την πιθανότητα να εμφανίσετε ΟΜΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Lenalidomide Krka d.d..

<u>Για ασθενείς με ΟΛ που λαμβάνουν Lenalidomide Krka d.d.</u>
Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε εξέταση αίματος:
- πριν από τη θεραπεία
- κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 3 εβδομάδες (1 κύκλος) της θεραπείας
- στη συνέχεια, κάθε 2 εβδομάδες κατά τους κύκλους 2 έως 4 (βλ. παράγραφο 3 «Κύκλος θεραπείας» για περισσότερες πληροφορίες)
- μετά από το σημείο αυτό θα διενεργείται κατά την έναρξη του κάθε κύκλου και
- τουλάχιστον μία φορά κάθε μήνα.

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει εάν έχετε υψηλό συνολικό φορτίο όγκου σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών σας. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια κατάσταση όπου οι όγκοι αποδομούνται και προκαλούν ασυνήθη επίπεδα χημικών ουσιών στο αίμα που μπορούν να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια (αυτή η κατάσταση ονομάζεται «Σύνδρομο Λύσης Όγκου»).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας εξετάσει για μεταβολές στο δέρμα σας, όπως ερυθρές κηλίδες ή εξανθήματα.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση του Lenalidomide Krka d.d. ή να σταματήσει τη θεραπεία σας με βάση τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων και τη γενική σας κατάσταση. Εάν έχετε διαγνωσθεί πρόσφατα, ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να αξιολογήσει τη θεραπεία σας με βάση την ηλικία σας και άλλες καταστάσεις από τις οποίες ήδη πάσχετε.

Αιμοδοσία
Δεν πρέπει να δωρίσετε αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν έχει πλέον ισχύ

Παιδιά και έφηβοι
Το Lenalidomide Krka d.d. δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Ηλικιωμένοι και άτομα με νεφρικά προβλήματα
Σε περίπτωση που είστε ηλικίας 75 ετών ή άνω ή έχετε μέτρια έως σοβαρά νεφρικά προβλήματα – ο γιατρός σας θα σας εξετάσει προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας.

Άλλα φάρμακα και Lenalidomide Krka d.d.
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Lenalidomide Krka d.d..

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης, όπως τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά, καθώς μπορεί να διακοπεί η δράση τους
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για καρδιακά προβλήματα - όπως η διγοξίνη
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραίωση του αίματος - όπως η βαρφαρίνη.

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη – πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες

Κύηση
Για τις γυναίκες που παίρνουν Lenalidomide Krka d.d.
- Μην πάρετε το Lenalidomide Krka d.d. εάν είστε έγκυος, διότι αναμένεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d.. Συνεπώς, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. «Αντισύλληψη»).
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Lenalidomide Krka d.d., σταματήστε τη θεραπεία και ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα.

Για τους άνδρες που παίρνουν Lenalidomide Krka d.d.
- Σε περίπτωση που η σύντροφός σας μείνει έγκυος ενώ παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d., πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας άμεσα. Προτείνεται η σύντροφός σας να αναζητήσει ιατρική συμβουλή.
- Πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης (βλ. «Αντισύλληψη»).

Θηλασμός
Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d., διότι δεν είναι γνωστό εάν το Lenalidomide Krka d.d. περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη
Για γυναίκες που παίρνουν το Lenalidomide Krka d.d.
Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, ρωτήστε τον γιατρό σας εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ακόμα και αν νομίζετε ότι αυτό είναι απίθανο.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος
- θα κάνετε τεστ εγκυμοσύνης υπό την επίβλεψη του γιατρού σας (πριν από κάθε θεραπεία, τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας) εκτός όπου έχει επιβεβαιωθεί ότι οι σάλπιγγες έχουν κοπεί και περιδεθεί, ώστε να μη μπορούν τα ωάρια να προσεγγίσουν τη μήτρα (σαλπιγγική στείρωση)

ΚΑΙ
- πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η ιδεία κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Για άνδρες που παίρνουν το Lenalidomide Krka d.d.
Το Lenalidomide Krka d.d. περνά στο ανθρώπινο σπέρμα. Εάν η σύντροφός σας είναι έγκυος ή μπορεί να μείνει έγκυος και δεν χρησιμοποιεί αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας, ακόμα και αν έχετε υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη, κόπωση, υπνηλία, έχετε ίλιγγο ή θαμπή όραση μετά τη λήψη του Lenalidomide Krka d.d..

3. Πώς να πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.

Το Lenalidomide Krka d.d. πρέπει να χορηγείται σε εσάς από επαγγελματίες υγείας πεπειραμένους στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος, των ΜΔΣ ή ΟΛ.
- Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή έχουν προηγουμένως λάβει άλλες θεραπείες, το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 1 «Ποια είναι η χρήση του Lenalidomide Krka d.d.»).
- Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή για τη θεραπεία ασθενών με ΜΔΣ, το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται μόνο του.
- Όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του οζώδους λεμφώματος, το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «ριτουξιμάμπη».

Πάντοτε να παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d. αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν λαμβάνετε το Lenalidomide Krka d.d. σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, θα πρέπει να ανατρέξετε στα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση και τις ενέργειές τους.

Κύκλος θεραπείας
Το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται σε συγκεκριμένες ημέρες για 3 εβδομάδες (21 ημέρες).
- Κάθε διάστημα 21 ημερών ονομάζεται «κύκλος θεραπείας».
- Ανάλογα με την ημέρα του κύκλου, θα πάρετε ένα ή περισσότερα από τα φάρμακα. Ωστόσο, σε ορισμένες ημέρες δεν θα πάρετε κάποιο από τα φάρμακα.
- Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου 21 ημερών, θα πρέπει να αρχίζετε ένα νέο «κύκλο» για τις επόμενες 21 ημέρες.

Ή
Το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται σε συγκεκριμένες ημέρες για 4 εβδομάδες (28 ημέρες).
- Κάθε διάστημα 28 ημερών ονομάζεται «κύκλος θεραπείας».
- Ανάλογα με την ημέρα του κύκλου, θα πάρετε ένα ή περισσότερα από τα φάρμακα. Ωστόσο, σε ορισμένες ημέρες δεν θα πάρετε κάποιο από τα φάρμακα.
- Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου 28 ημερών, θα πρέπει να αρχίζετε ένα νέο «κύκλο» για τις επόμενες 28 ημέρες.

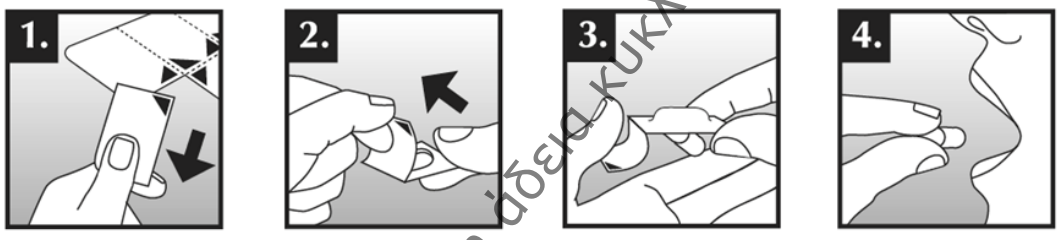
Πόσο Lenalidomide Krka d.d. να πάρετε
Πριν την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με:
- το πόσο Lenalidomide Krka d.d. θα πρέπει να πάρετε
- το πόσο από τα άλλα φάρμακα θα πρέπει να πάρετε σε συνδυασμό με το Lenalidomide Krka d.d., εάν υπάρχουν
- τις ημέρες του κύκλου θεραπείας κατά τις οποίες θα πρέπει να λαμβάνετε το κάθε φάρμακο.

Πώς και πότε να πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.

Φαρμακευτικό Προϊόν που υπόκειται σε κυκλοφορία σε νέα κράτη μέλη σε ισχύ

- καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό.
- μην σπάζετε, ανοίγετε ή μασάτε τα καψάκια. Εάν η σκόνη από ένα σπασμένο καψάκιο Lenalidomide Krka d.d. έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε το δέρμα αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι.
- οι επαγγελματίες υγείας, τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς και τα μέλη της οικογένειας θα πρέπει να φορούν γάντια μίας χρήσεως όταν χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο. Στη συνέχεια τα γάντια θα πρέπει να αφαιρούνται προσεκτικά έτσι ώστε να αποφεύγεται τυχόν έκθεση του δέρματος, να τοποθετούνται σε σφραγιζόμενη πλαστική σακούλα από πολυαιθυλένιο και να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Στη συνέχεια τα χέρια θα πρέπει να πλένονται σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή πιθανολογούν ότι μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται την κυψέλη ή το καψάκιο.
- τα καψάκια μπορούν να ληφθούν είτε με τροφή είτε χωρίς.
- πρέπει να παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d. περίπου την ίδια ώρα τις προγραμματισμένες ημέρες.

Πώς να πάρετε το φάρμακο αυτό
Για την αφαίρεση του καψακίου από την κυψέλη:
1. Κρατήστε την κυψέλη από τα άκρα και διαχωρίστε μία μονάδα κυψέλης από τις υπόλοιπες σκίζοντας απαλά κατά μήκος των διάτρητων σημείων γύρω από αυτή.
2. Τραβήξτε προς τα πάνω την άκρη του φύλλου και αφαιρέστε το φύλλο τελείως.
3. Ακουμπήστε το καψάκιο στο χέρι σας.
4. Καταπιείτε το καψάκιο ολόκληρο, κατά προτίμηση μαζί με νερό.



Διάρκεια της θεραπείας με Lenalidomide Krka d.d.
Το Lenalidomide Krka d.d. λαμβάνεται σε κύκλους θεραπείας, καθένας από τους οποίους διαρκεί 21 ή 28 ημέρες (βλ. παραπάνω «Κύκλος θεραπείας»). Πρέπει να συνεχίσετε τους κύκλους θεραπείας μέχρι ο γιατρός σας να σας συμβουλεύσει να σταματήσετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lenalidomide Krka d.d. από την κανονική
Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lenalidomide Krka d.d. από εκείνη που σας έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lenalidomide Krka d.d.
Εάν ξεχάσετε να πάρετε Lenalidomide Krka d.d. την κανονική ώρα και:
- έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες: πάρτε το καψάκιο αμέσως.
- έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες: μην πάρετε το καψάκιο. Πάρτε το επόμενο καψάκιο τη συνήθη ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Φαρμακευτικό προϊόν που ο τόπος η δόση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Σταματήστε να παίρνετε το Lenalidomide Krka d.d. και επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:
- Κνίδωση, εξανθήματα, πρήξιμο των ματιών, του στόματος ή του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή ή φαγούρα, τα οποία ενδέχεται να είναι συμπτώματα σοβαρών τύπων αλλεργικών αντιδράσεων που ονομάζονται αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση.
- Μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να ξεκινήσει ως εξάνθημα σε μια περιοχή αλλά να επεκταθεί με εκτεταμένη απώλεια δέρματος σε ολόκληρο το σώμα (σύνδρομο Stevens-Johnson ή/και τοξική επιδερμική νεκρόλυση).
- Διάχυτο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων, ανωμαλίες στο αίμα (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων οργάνων του σώματος (φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, η οποία είναι επίσης γνωστή ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο). Βλ. επίσης παράγραφο 2.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:
- Πυρετό, ρίγη, πόνο στο λαιμό, βήχα, έλκη στο στόμα ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης εντός της κυκλοφορίας του αίματος (σηψαιμία)
- Αιμορραγία ή μώλωπες χωρίς να υπάρχει τραυματισμός
- Πόνο στο στήθος ή στα πόδια
- Δύσπνοια
- Οστικό πόνο, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση ή κόπωση που μπορεί να οφείλονται στο υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα.

Το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τις λοιμώξεις, και τον αριθμό των αιμοσφαιρίων που βοηθούν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές διαταραχές, όπως ρινορραγίες και μώλωπες.
Το Lenalidomide Krka d.d. μπορεί επίσης να προκαλέσει θρόμβους αίματος στις φλέβες (θρόμβωση).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες
Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένας μικρός αριθμός ασθενών ενδέχεται να αναπτύξει πρόσθετες μορφές καρκίνου και είναι πιθανό ότι αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με το Lenalidomide Krka d.d.. Συνεπώς ο γιατρός σας θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους όταν σας συνταγογραφεί το Lenalidomide Krka d.d..

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να προκαλέσει αναιμία που οδηγεί σε κόπωση και αδυναμία
- Εξανθήματα, φαγούρα
- Μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός πόνος, μυϊκές ενοχλήσεις, οστικός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στη μέση, πόνος στα άκρα
- Γενικευμένο πρήξιμο συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος των χεριών και των ποδιών σας
- Αδυναμία, κόπωση
- Πυρετός και γριπώδη συμπτώματα, όπως πυρετός, μυϊκός πόνος, πονοκέφαλος, πόνος στο αυτί, βήχας και ρίγη
- Μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αίσθημα καύσου στο δέρμα, πόνοι στα χέρια ή τα πόδια, ζάλη, τρόμος
- Μειωμένη όρεξη, μεταβολές στη γεύση
- Αύξηση του πόνου, του μεγέθους του όγκου, του κοκκινίσματος γύρω από τον όγκο
  Απώλεια σωματικού βάρους
  Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, εμετός, πόνος στο στομάχι, στομαχικός καύσος
- Χαμηλά επίπεδα καλίου ή ασβεστίου και/ή νατρίου στο αίμα
- Θυρεοειδής που λειτουργεί λιγότερο από όσο θα έπρεπε
- Πόνος στα πόδια (που θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα θρόμβωσης), πόνος στο στήθος ή δύσπνοια (που μπορεί να είναι σύμπτωμα θρόμβων αίματος στους πνεύμονες, και ονομάζεται πνευμονική εμβολή)

Φαρμακευτικό προϊόν που δεν πρέπει να κυκλοφορεί όσο είναι πλέον σε ισχύ

- Λοιμώξεις όλων των τύπων, συμπεριλαμβανομένης λοίμωξης των κόλπων που περιβάλλουν τη μύτη, λοίμωξης των πνευμόνων και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Δύσπνοια
- Θαμπή όραση
- Θολερότητα των ματιών σας (καταρράκτης)
- Νεφρικά προβλήματα που περιλαμβάνουν νεφρά που δεν λειτουργούν σωστά ή που δεν μπορούν να διατηρήσουν τη φυσιολογική λειτουργία
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηπατικών δοκιμασιών
- Αύξηση στις τιμές των αποτελεσμάτων ηπατικών δοκιμασιών
- Μεταβολές σε μια πρωτεΐνη στο αίμα που μπορεί να προκαλέσει διόγκωση των αρτηριών (αγγειίτιδα)
- Αυξήσεις στα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας (διαβήτης)
- Μειώσεις στα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας
- Πονοκέφαλος
- Ρινορραγία
- Ξηροδερμία
- Κατάθλιψη, μεταβολή της διάθεσης, δυσκολία στον ύπνο
- Βήχας
- Πτώση της αρτηριακής πίεσης
- Απροσδιόριστο αίσθημα σωματικής δυσφορίας, αίσθημα δυσάρεστης σωματικής κατάστασης
- Φλεγμονώδεις πληγές στο στόμα, ξηροστομία
- Αφυδάτωση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- Καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία)
- Ορισμένοι τύποι δερματικών όγκων
- Αιμορραγία των ούλων, του στομαχιού ή του εντέρου
- Αυξημένη πίεση του αίματος, αργός, γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Αύξηση στην ποσότητα μιας ουσίας που προκύπτει από τη φυσιολογική και τη μη φυσιολογική διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αύξηση ενός τύπου πρωτεΐνης που υποδεικνύει φλεγμονή στον οργανισμό
- Σκούρος χρωματισμός του δέρματός σας, χρωματική αλλοίωση του δέρματός σας που οφείλεται σε αιμορραγία κάτω από αυτό, που συνήθως προκαλείται από μώλωπες, πρήξιμο του δέρματος που περιέχει αίμα, μώλωπας
- Αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα
- Δερματικά εξανθήματα, κοκκίνισμα του δέρματος, ρωγμές, απολέπιση ή ξεφλούδισμα του δέρματος, εξανθήματα με φαγούρα
- Αυξημένη εφίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες
- Δυσκολία κατάποσης, πόνος στο λαιμό, δυσκολία με την ποιότητα της φωνής ή μεταβολές της φωνής
- Συνάχι
- Παραγωγή πολύ μεγαλύτερης ή πολύ μικρότερης ποσότητας ούρων από το συνηθισμένο ή αδυναμία ελέγχου της ούρησης
- Αποβολή αίματος μαζί με τα ούρα
- Δύσπνοια, ειδικά κατά την κατάκλιση (το οποίο θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας)
- Δυσκολία στην επίτευξη στύσης
- Εγκεφαλικό επεισόδιο, λιποθυμία, ίλιγγος (πρόβλημα με το εσωτερικό αυτί που οδηγεί σε αίσθηση ότι όλα γυρίζουν), προσωρινή απώλεια συνείδησης
- Πόνος στο θώρακα που εξαπλώνεται στα χέρια, τον αυχένα, τη γνάθο, την πλάτη ή το στομάχι, με αίσθηση ιδρώτα και δύσπνοιας, αίσθηση ναυτίας ή έμετο, τα οποία μπορεί να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Μυϊκή αδυναμία, έλλειψη ενέργειας
- Πόνος στον αυχένα, πόνος στο θώρακα
- Ρίγη
- Διόγκωση άρθρωσης
- Αργή ή εμποδιζόμενη ροή της χολής από το ήπαρ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η πώληση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου ή μαγνησίου στο αίμα
- Δυσκολία στην ομιλία
- Ηπατική βλάβη
- Μειωμένη ισορροπία, δυσκολία στην κίνηση
- Κώφωση, κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- Νευρικός πόνος, δυσάρεστη μη φυσιολογική αίσθηση ιδιαίτερα στο άγγιγμα
- Υπερβολική ποσότητα σιδήρου στον οργανισμό
- Δίψα
- Σύγχυση
- Πονόδοντος
- Πτώση που μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Αιμορραγία εντός του κρανίου
- Κυκλοφορικά προβλήματα
- Απώλεια όρασης
- Απώλεια σεξουαλικής επιθυμίας (λίμπιντο)
- Παραγωγή μεγάλης ποσότητας ούρων με οστικό πόνο και αδυναμία, το οποίο θα μπορούσε να αποτελεί σύμπτωμα μιας νεφρικής διαταραχής (σύνδρομο Fanconi)
- Κίτρινος χρωματισμός του δέρματος, των βλεννογόνιων υμένων ή των ματιών (ίκτερος), ανοιχτόχρωμα κόπρανα, σκουρόχρωμα ούρα, φαγούρα του δέρματος, εξάνθημα, πόνος ή πρήξιμο του στομάχου – αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα βλάβης του ήπατος (ηπατική διαταραχή)
- Πόνος στο στομάχι, μετεωρισμός ή διάρροια, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα φλεγμονής του παχέος εντέρου (που ονομάζεται κολίτιδα ή φλεγμονή του τυφλού)
- Βλάβη στα κύτταρα των νεφρών (ονομάζεται νέκρωση νεφρικών σωληναρίων)
- Μεταβολές στο χρώμα του δέρματός σας, ευαισθησία στο ηλιακό φως
- Σύνδρομο λύσης όγκου – μεταβολικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν κατά τη θεραπεία του καρκίνου και μερικές φορές ακόμα και χωρίς θεραπεία. Αυτές οι επιπλοκές προκαλούνται από τα προϊόντα αποδόμησης των καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν και μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: μεταβολές στη χημεία του αίματος, υψηλό κάλιο, φώσφορο, ουρικό οξύ και χαμηλό ασβέστιο, οδηγώντας κατά συνέπεια σε μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, τον καρδιακό παλμό, σε σπασμούς και, ενίοτε, σε θάνατο.
- Αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία που τροφοδοτούν τους πνεύμονες (πνευμονική υπέρταση).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
- Αιφνίδιος ή ήπιος αλλά επιδεινούμενος πόνος στο άνω μέρος του στομάχου και/ή στην πλάτη, ο οποίος παραμένει για μερικές ημέρες, πιθανόν συνοδευόμενος από ναυτία, έμετο, πυρετό και ταχύ σφυγμό – αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε φλεγμονή του παγκρέατος.
- Συριγμός, δυσκολία κατά την αναπνοή ή ξηρός βήχας, που ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα που προκαλούνται από φλεγμονή του ιστού των πνευμόνων.
- Έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις διάσπασης των μυών (μυϊκός πόνος, αδυναμία ή πρήξιμο) που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρικά προβλήματα (ραβδομυόλυση), ορισμένες από αυτές όταν το Lenalidomide Krka d.d. χορηγείται με στατίνη (ένας τύπος φαρμάκου που μειώνει τη χοληστερόλη).
- Μια κατάσταση που επηρεάζει το δέρμα, η οποία προκαλείται από φλεγμονή των μικρών αιμοφόρων αγγείων, μαζί με πόνο στις αρθρώσεις και πυρετό (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα).
- Διάσπαση του τοιχώματος του στομάχου ή του εντέρου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρή λοίμωξη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στο στομάχι, πυρετό, ναυτία, έμετο, αίμα στα κόπρανά σας ή αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου.
- Ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα (γνωστού επίσης ως «ζωστήρα», μιας ιογενούς νόσου που προκαλεί επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες) και επανεμφάνιση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β (η οποία μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, καφέ σκουρόχρωμα ούρα, στομαχικό πόνο στη δεξιά πλευρά, πυρετό και αίσθημα ναυτίας ή αδιαθεσία).

Φαρμακευτικό Προϊόν του οποίου η Κυκλοφορία δεν είναι πλέον σε ισχύ

- Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου (όπως νεφρού, καρδιάς).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lenalidomide Krka d.d.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lenalidomide Krka d.d.
- Η δραστική ουσία είναι η λεναλιδομίδη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική υδροχλωρική λεναλιδομίδη που ισοδυναμεί σε 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ή 25 mg λεναλιδομίδης.

- Τα άλλα συστατικά του περιεχομένου του καψακίου είναι μαννιτόλη (E421), κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460), άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, τρυγικό οξύ (E334) και διβεχενικός εστέρας γλυκερίνης.

- Τα άλλα συστατικά του κελύφους του καψακίου είναι:
  Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια:
  υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)).

  Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια:
  υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), ινδικοκαρμίνιο (E132), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)).

  Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια:
  υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), ποβιδόνη, τιτανίου διοξείδιο (E171)).

  Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια:
  υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), ποβιδόνη, τιτανίου διοξείδιο

Φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο έχει χορηγηθεί η ειδική κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

(E171)).

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια:
υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια:
υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια:
υπρομελλόζη, καρραγενάνη (E407), κάλιο χλωριούχο (E508), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), μελάνι εκτύπωσης (κόμμεα λάκκας (E904), ποβιδόνη, τιτανίου διοξείδιο (E171)).

Εμφάνιση του Lenalidomide Krka d.d. και περιεχόμενα της συσκευασίας
Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι πράσινο, το σώμα του καψακίου είναι πράσινο με εντυπωμένη την ένδειξη 2.5 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 4, μήκος 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι μπλε, το σώμα του καψακίου είναι μπλε με εντυπωμένη την ένδειξη 5 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 2, μήκος 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι καφέ, το σώμα του καψακίου είναι καφέ με εντυπωμένη την ένδειξη 7.5 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 1, μήκος 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι πράσινο, το σώμα του καψακίου είναι καφέ με εντυπωμένη την ένδειξη 10 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 0, μήκος 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι καφέ, το σώμα του καψακίου είναι μπλε με εντυπωμένη την ένδειξη 15 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 2, μήκος 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι πράσινο, το σώμα του καψακίου είναι μπλε με εντυπωμένη την ένδειξη 20 σε μαύρο χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 1, μήκος 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg σκληρά καψάκια (καψάκια):
Το καπάκι του καψακίου είναι καφέ, το σώμα του καψακίου είναι καφέ με εντυπωμένη την ένδειξη 25 σε λευκό χρώμα. Το περιεχόμενο του καψακίου είναι κόνις χρώματος λευκού έως κίτρινου-λευκού ή έως καφέ-λευκού. Μέγεθος σκληρού καψακίου: 0, μήκος 21 ± 1 mm.

Το Lenalidomide Krka d.d. διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 7 x 1 ή 21 x 1 σκληρό καψάκιο σε αποσπώμενες κυψέλες μονάδας δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν που εμπίπτει στο πεδίο κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

Παρασκευαστής
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία
KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Κροατία
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

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

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ