

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg vai 25 mg lenalidomīda (*lenalidomide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir zaļš, kapsulas korpuss ir zaļš ar uzdrukātu melnu zīmi 2.5. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 4, garums 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir zils, kapsulas korpuss ir zils ar uzdrukātu melnu zīmi 5. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 2, garums 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir brūns, kapsulas korpuss ir brūns ar uzdrukātu baltu zīmi 7.5. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 1, garums 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir zaļš, kapsulas korpuss ir brūns ar uzdrukātu baltu zīmi 10. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 0, garums 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir brūns, kapsulas korpuss ir zils ar uzdrukātu melnu zīmi 15. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 2, garums 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir zaļš, kapsulas korpuss ir zils ar uzdrukātu melnu zīmi 20. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 1, garums 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš ir brūns, kapsulas korpuss ir brūns ar uzdrukātu baltu zīmi 25. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 0, garums 21 ± 1 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Multiplā mieloma

Lenalidomide Krka d.d. kā monoterapija ir paredzēts pieaugušu pacientu ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu ārstēšanai, kuriem veikta autologo cilmes šūnu transplantācija.

Lenalidomide Krka d.d. kā kombinētā terapija ar deksametazonu vai ar bortezomibu un deksametazonu, vai ar melfalānu un prednizonu ir paredzēts pieaugušu pacientu ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu ārstēšanai, kuriem nav piemērota transplantācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lenalidomide Krka d.d. kombinācijā ar deksametazonu ir paredzēts multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapiju.

Mielodisplastiskie sindromi

Lenalidomide Krka d.d. kā monoterapija ir paredzēts no transfūzijas atkarīgas anēmijas pieaugušu pacientu ārstēšanai zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastisku sindromu dēļ, kas saistīti ar atsevišķu 5q del. citogēnētisku patoloģiju, kad citas terapijas izvēle nav pietiekama vai atbilstoša.

Folikulāra limfoma

Lenalidomide Krka d.d. kombinācijā ar rituksimabu (anti-CD20 antivielu) ir paredzēts pieaugušu pacientu ar iepriekš ārstētu folikulāru limfomu (1.–3.a pakāpe) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar lenalidomīdu jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža terapiju izmantošanā.

Visām tālāk aprakstītajām indikācijām:

- deva tiek piemērota, pamatojoties uz klīnisko un laboratorijas analīžu atradi (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- devas piemērošana ārstēšanas laikā un, atsākot ārstēšanu, ir ieteicama, lai kontrolētu 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju, neitropēniju vai citu 3. vai 4. pakāpes toksicitāti, ko uzskata par saistītu ar lenalidomīda lietošanu;
- neitropēnijas gadījumā jāapsver augšanas faktoru lietošana pacienta ārstēšanā;
- ja pagājušas mazāk nekā 12 stundas pēc devas izlaišanas, pacients var lietot aizmirsto devu. Ja pagājušas vairāk nekā 12 stundas pēc devas izlaišanas, pacientam nav jālieto aizmirstā deva, bet nākamā deva jālieto parastajā laikā nākamajā dienā.

Devas

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma (newly diagnosed multiple myeloma – NDMM)

Lenalidomīds kombinācijā ar deksametazonu līdz slimības progresēšanai pacientiem, kuriem nav piemērota transplantācija

Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst uzsākt, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$.

Ieteicamā deva

Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 25 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos.

Ieteicamā deksametazona deva ir 40 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 1., 8., 15. un 22. dienā atkārtotos 28 dienu ciklos. Pacienti var turpināt lenalidomīda un deksametazona terapiju līdz slimības progresēšanai vai līdz to vairs nepanes.

Devas samazināšanas pakāpes

	Lenalidomīds ^a	Deksametazons ^a
Sākuma deva	25 mg	40 mg
-1. devas līmenis	20 mg	20 mg
-2. devas līmenis	15 mg	12 mg
-3. devas līmenis	10 mg	8 mg
-4. devas līmenis	5 mg	4 mg
-5. devas līmenis	2,5 mg	Nav piemērojams

^a Abu zāļu devu samazināšanu var kontrolēt neatkarīgi.

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamais kurss
Samazinās līdz $< 25 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda dozēšanu atlikušajā ciklā ^a .
Atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Samazināt par vienu devas līmeni, kad tiek atsākta dozēšana nākamajā ciklā.

^a Ja devu ierobežojoša toksicitāte (DLT – *Dose limiting toxicity*) rodas > 15 . cikla dienu, lenalidomīda dozēšana tiks pārtraukta vismaz atlikušajā pašreizējā 28 dienu ciklā.

Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss ^a
Pirmo reizi samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 1 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā konstatētā toksicitāte	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu. Atsākt lenalidomīda lietošanu sākuma devā vienu reizi dienā.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja novērotas citas no devas atkarīgās hematoloģiskās toksicitātes	Atsākt lenalidomīda lietošanu vienu reizi dienā -1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu. Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī vienu reizi dienā.

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pēc ārsta ieskatiem pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) un saglabāt lenalidomīda devas līmeni.

Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā lenalidomīda lietošanu var atsākt nākamajā augstākā devas līmenī (līdz pat sākuma devai), ja ir uzlabojusies kaulu smadzeņu funkcija (nekādas hematoloģiskas toksicitātes vismaz 2 secīgus ciklus: ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ar trombocītu skaitu $\geq 100 \times 10^9/l$ jauna cikla sākumā).

Lenalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, kam seko lenalidomīds un deksametazons, līdz slimības progresēšanai pacientiem, kuriem nav piemērota transplantācija

Sākotnējā ārstēšana: lenalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

Lenalidomīda lietošanu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu nedrīkst sākt, ja ANS ir $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$.

Ieteicamā sākuma deva ir 25 mg lenalidomīda iekšķīgi vienu reizi dienā katra 21 dienas cikla 1.– 14. dienā kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu. Bortezomībs jāievada subkutānas injekcijas veidā ($1,3 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma) divas reizes nedēļā katra 21 dienas cikla 1., 4., 8. un 11. dienā. Papildinformāciju par to zāļu devu, shēmu un devu pielāgošanu, kuras lieto kopā ar lenalidomīdu, skatīt 5.1. apakšpunktā un attiecīgajā zāļu aprakstā.

Ieteicami līdz astoņiem 21 dienas ārstēšanas cikliem (24 nedēļas sākotnējās ārstēšanas).

Ilgstoša ārstēšana: lenalidomīds kombinācijā ar deksametazonu līdz slimības progresēšanai
Turpina lietot 25 mg lenalidomīda iekšķīgi vienu reizi dienā atkārtotu 28 dienu ciklu 1.–21. dienā kombinācijā ar deksametazonu. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Devas samazināšanas pakāpes

	Lenalidomīds ^a
Sākuma deva	25 mg
-1. devas līmenis	20 mg
-2. devas līmenis	15 mg
-3. devas līmenis	10 mg
-4. devas līmenis	5 mg
-5. devas līmenis	2,5 mg

^a Visu zāļu devu samazināšanu var kontrolēt neatkarīgi.

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits Samazinās līdz $< 30 \times 10^9/l$	Ja trombocītu skaits Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu vienu reizi dienā - 1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās zem $30 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu. Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī vienu reizi dienā.

Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss ^a
Pirmo reizi samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 1 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā konstatētā toksicitāte	Atsākt lenalidomīda sākuma devas lietošanu vienu reizi dienā.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja novērotas citas no devas atkarīgās hematoloģiskās toksicitātes	Atsākt lenalidomīda lietošanu vienu reizi dienā -1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās zem $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pēc ārsta ieskatiem pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF) un saglabāt lenalidomīda devas līmeni.

Lenalidomīds kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, kam seko uzturošā lenalidomīda terapija pacientiem, kuriem nav piemērota transplantācija

Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst uzsākt, ja ANS ir $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$.

Ieteicamā deva

Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 10 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos līdz 9 cikliem, 0,18 mg/kg melfalāna iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos, 2 mg/kg prednizona iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos. Pacientus, kuri ir pabeiguši 9 ciklus vai kuri nespēj pabeigt kombinēto terapiju nepanesības dēļ, ārstē ar lenalidomīdu monoterapijā šādi: 10 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos, līdz slimības progresēšanai.

Devas samazināšanas pakāpes

	Lenalidomīds	Melfalāns	Prednizons
Sākuma deva	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
-1. devas līmenis	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg

-2. devas līmenis	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
-3. devas līmenis	2,5 mg	Nav piemērojams	0,25 mg/kg

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor – G-CSF*) un saglabāt lenalidomīda devas līmeni.

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamais kurss
Pirmo reizi samazinās līdz $< 25 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 25 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda un melfalāna lietošanu -1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās zem $30 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-2. vai -3. devas līmenis) vienu reizi dienā.

Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss ^a
Pirmo reizi samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā novērotā toksicitāte	Atsākt lenalidomīda lietošanu sākuma devā vienu reizi dienā.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja novērotas citas no devas atkarīgās hematoloģiskās toksicitātes	Atsākt lenalidomīda lietošanu -1. devas līmenī vienu reizi dienā.
Katra turpmākā samazināšanās zem $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī vienu reizi dienā.

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pēc ārsta ieskatiem pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor – G-CSF*) un saglabāt lenalidomīda devas līmeni.

Lenalidomīda uzturošā terapija pacientiem, kam veikta autologo cilmes šūnu transplantācija (ASCT – autologous stem cell transplantation)

Lenalidomīda uzturošā terapija jāsāk pēc tam, kad pēc ASCT pienācīgi atjaunojusies asinsrade. Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst uzsākt, ja ANS ir $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$.

Ieteicamā deva

Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg lenalidomīda iekšķīgi reizi dienā nepārtraukti (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepanesība. Pēc lenalidomīda uzturošās terapijas 3 cikliem devu var palielināt līdz 15 mg iekšķīgi reizi dienā, ja tā ir panesama.

Devas samazināšanas pakāpes

	Sākuma deva (10 mg)	Ja deva palielināta (15 mg) ^a
-1. devas līmenis	5 mg	10 mg
-2. devas līmenis	5 mg (no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā)	5 mg
-3. devas līmenis	Nav piemērojams	5 mg (no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā)
	Nelietojiet devu, kas mazāka par 5 mg (no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā)	

^a Pēc lenalidomīda uzturošās terapijas 3 cikliem devu var palielināt līdz 15 mg iekšķīgi reizi dienā, ja tā ir panesama.

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamā terapija
Samazinās līdz $< 30 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju.

Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu vienu reizi dienā -1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās zem $30 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju.
Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Atsāt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākā devas līmenī reizi dienā.

Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamā terapija ^a
Samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju. Atsākt lenalidomīda lietošanu vienu reizi dienā -1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju. Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākā devas līmenī reizi dienā.

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pēc ārsta ieskatiem pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor – G-CSF*) un saglabāt lenalidomīda devas līmeni.

Vismaz vienu reizi iepriekš ārstēta multiplā mieloma

Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst sākt, ja ANS ir $< 1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$ vai atkarībā no kaulu smadzeņu infiltrācijas ar plazmas šūnām trombocītu skaits ir $< 30 \times 10^9/l$.

Ieteicamā deva

Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 25 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos. Ieteicamā deksametazona deva ir 40 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 4., no 9. līdz 12. un no 17. līdz 20. dienai katrā 28 dienu ciklā pirmajos 4 terapijas ciklos un vēlāk 40 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 4. dienai katrā 28 dienu ciklā.

Ārstiem, kuri paraksta zāles, rūpīgi jānovērtē, kāda deksametazona deva jālieto, ņemot vērā pacienta stāvokli un slimību.

Devas samazināšanas pakāpe

Sākuma deva	25 mg
-1. devas līmenis	15 mg
-2. devas līmenis	10 mg
-3. devas līmenis	5 mg

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamais kurss
Pirmo reizi samazinās līdz $< 30 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju. Atsākt lenalidomīda lietošanu -1. devas līmenī.
Katra turpmākā samazināšanās $< 30 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju. Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-2. vai -3. devas līmenis) vienu reizi dienā. Nelietot devu, kas mazāka par 5 mg vienu reizi dienā.

Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss ^a
Pirmo reizi samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā novērotā toksicitāte	Pārtraukt lenalidomīda terapiju. Atsākt lenalidomīda lietošanu sākuma devā vienu reizi dienā.

Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja novērotas citas no devas atkarīgās hematoloģiskās toksicitātes	Atsākt lenalidomīda lietošanu -1. devas līmenī vienu reizi dienā.
Katra turpmākā samazināšanās $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt lenalidomīda terapiju. Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1., -2. vai -3. devas līmenis) vienu reizi dienā. Nelietot devu, kas mazāka par 5 mg vienu reizi dienā.

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pēc ārsta ieskatiem pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor – G-CSF*) un saglabāt lenalidomīda devas līmeni.

Mielodisplastiskie sindromi (MDS)

Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst uzsākt, ja ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 25 \times 10^9/l$.

Ieteicamā deva

Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 10 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos.

Devas samazināšanas pakāpes

Sākuma deva	10 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām
-1. devas līmenis	5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 28. dienai ik pēc 28 dienām
-2. devas līmenis	2,5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 28. dienai ik pēc 28 dienām
-3. devas līmenis	2,5 mg katru otro dienu no 1. līdz 28. dienai ik pēc 28 dienām

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamais kurss
Samazinās līdz $< 25 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī no $\geq 25 \times 10^9/l$ līdz $< 50 \times 10^9/l$ vismaz 2 gadījumos ≥ 7 dienas vai, ja trombocītu skaits jebkurā laikā atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1., -2. vai -3. devas līmenis).

Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss
Samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu.
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1., -2. vai -3. devas līmenis).

Lenalidomīda lietošanas pārtraukšana

Pacientiem, kuriem 4 mēnešu laikā kopš terapijas sākšanas nav vismaz neliela eritroīda atbildes reakcija, kas izpaužas kā nepieciešamība pēc asins pārliešanas samazināšanas vismaz par 50% vai, ja asinis netiek pārlietas, kā hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās par 1 g/dl, ārstēšana ar lenalidomīdu jāpārtrauc.

Folikulāra limfoma (FL)

Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst sākt, ja ANS ir $< 1 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9/l$, izņemot sekundāri limfomas infiltrācijai kaulu smadzenēs.

Ieteicamā deva

Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 20 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos līdz pat 12 ārstēšanas cikliem. Ieteicamā rituksimaba sākuma deva ir 375 mg/m^2 intravenozi (IV) katru nedēļu 1. ciklā (1., 8., 15., 22. dienā) un katra 28 dienu cikla 1. dienā no 2. līdz

5. ciklam.

Devas samazināšanas pakāpes

Sākuma deva	20 mg vienu reizi dienā 1.–21. dienā ik pēc 28 dienām
-1. devas līmenis	15 mg vienu reizi dienā 1.–21. dienā ik pēc 28 dienām
-2. devas līmenis	10 mg vienu reizi dienā 1.–21. dienā ik pēc 28 dienām
-3. devas līmenis	5 mg vienu reizi dienā 1.–21. dienā ik pēc 28 dienām

Devas pielāgošanai rituksimaba toksicitātes dēļ skatīt atbilstošo zāļu aprakstu.

Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamais kurss
Samazinās līdz $< 50 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un veikt PAA ne retāk kā ik pēc 7 dienām.
Atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Atsākt lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1. devas līmenis).
Katra turpmākā samazināšanās zem $50 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un veikt PAA ne retāk kā ik pēc 7 dienām.
Atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-2., -3. devas līmenis). Nelietot devu zemāku par -3. devas līmeni.

Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss ^a
Vismaz 7 dienas samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ vai samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ un to pavada drudzis (ķermeņa temperatūra $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$), vai samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un veikt PAA ne retāk kā ik pēc 7 dienām.
Atgriežas līmenī $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1. devas līmenis).
Katra turpmākā samazināšanās zem $1,0 \times 10^9/l$ vismaz 7 dienas vai samazinās līdz $< 1,0 \times 10^9/l$ un to pavada drudzis (ķermeņa temperatūra $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$), vai samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un veikt PAA ne retāk kā ik pēc 7 dienām.
Atgriežas līmenī $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-2., -3. devas līmenis). Nelietot devu zemāku par -3. devas līmeni.

^a Ja neitropēnija ir vienīgā toksicitāte jebkurā devas līmenī, pēc ārsta ieskatiem pievienot granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (*granulocyte colony stimulating factor* – G-CSF)

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Visiem pacientiem pirmā cikla pirmajā nedēļā vai ilgāk, ja klīniski indicēts, jāsaņem ASS profilakse (allopurinola, rasburikāzes vai ekvivalenta terapija atbilstoši ārstniecības iestādes vadlīnijām), kā arī jāuztur augsts hidratācijas līmenis (iekšķīgi). Lai uzraudzītu ASS, pacientiem ķīmiskās analīzes jāveic ik nedēļu pirmajā ciklā un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Lenalidomīda lietošanu iespējams turpināt (nemainīt devu) pacientiem ar laboratorisku ASS vai 1. pakāpes klīnisku ASS, vai arī pēc ārsta ieskatiem, samazinot devu par vienu pakāpi un turpinot lenalidomīda lietošanu. Nepieciešams strauji intravenozi paaugstināt hidratācijas līmeni un nodrošināt attiecīgu medicīnisku uzraudzību atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, līdz tiek novērstas elektrolītu izmaiņas. Rasburikāzes terapija var būt nepieciešama, lai samazinātu hiperurikēmiju. Hospitalizēt pacientu pēc ārsta ieskatiem.

Pacientiem ar 2. līdz 4. pakāpes ASS nepieciešams pārtraukt lenalidomīda lietošanu un ik nedēļu vai atbilstoši klīniskajām indikācijām veikt ķīmiskās analīzes. Nepieciešams strauji intravenozi paaugstināt hidratācijas līmeni un nodrošināt attiecīgu medicīnisku uzraudzību atbilstoši vietējiem

aprūpes standartiem, līdz tiek novērstas elektrolītu izmaiņas.

Veikt rasburikāzes terapiju un hospitalizēt pacientu pēc ārsta ieskatiem. Kad ASS ir samazināts līdz 0. pakāpei, atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devā pēc ārsta ieskatiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Audzēja uzliesmojuma reakcija

Pēc ārsta ieskatiem pacienti ar 1. vai 2. pakāpes audzēja uzliesmojuma reakciju (AUR) drīkst turpināt lenalidomīda lietošanu bez devas pārtraukšanas vai devas izmaiņšanas. Pēc ārsta ieskatiem var tikt lietoti nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), īslaicīgas darbības kortikosteroīdi un/vai narkotiskie pretsāpju līdzekļi. Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes AUR ārstēšana ar lenalidomīdu jāpārtrauc un jāuzsāk NSPL, kortikosteroīdu un/vai narkotisko pretsāpju līdzekļu terapija. Kad AUR būs samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei, atsākt lenalidomīda lietošanu vienā devas līmenī visu atlikušā cikla laiku. Pacientus drīkst ārstēt simptomātiski saskaņā ar 1. un 2. pakāpes AUR ārstēšanas vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visas indikācijas

Ja ir citas 3. vai 4. pakāpes toksicitātes, ko uzskata par saistītām ar lenalidomīdu, ārstēšana jāpārtrauc un atkarībā no ārsta ieskatiem jāatsāk nākamajā zemākā devas līmenī tikai pēc toksicitātes samazināšanās līdz ≤ 2 . pakāpei.

Lenalidomīda lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīgi jāapsver, ja uz ādas ir 2. vai 3. pakāpes izsitumi. Lenalidomīda lietošana jāpārtrauc angioedēmas, anafilaktiskas reakcijas, 4. pakāpes izsitumu, eksfoliatīvu vai bullozu izsitumu vai aizdomu gadījumā par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) vai zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS), un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt, ja tā pārtraukta šo reakciju dēļ.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Lenalidomīdu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam drošuma apsvērumu dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā. Lenalidomīds lietots klīniskajos pētījumos multiplās mielomas pacientiem līdz 91 gada vecumam un pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem līdz 95 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tā kā gados vecākiem pacientiem ir vairāk iespējama pavājināta nieru darbība, rūpīgi jāizvēlas deva un būtu vēlama kontrolēt nieru darbību.

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija

Pirms terapijas apsvēršanas 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu rūpīgi jānovērtē stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem un kurus ārstē ar lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu, deksametazona sākuma deva ir 20 mg vienu reizi dienā 1., 8., 15. un 22. dienā 28 dienu terapijas ciklos.

Pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem un kurus ārstē ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, deva nav jāpielāgo.

75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu, kuri saņēma lenalidomīdu, bija lielāka nopietnu nevēlamo blakusparādību un nevēlamo blakusparādību sastopamība, kuru dēļ terapija tika pārtraukta.

Pacientiem, kuriem pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma un kuri bija vecāki par 75 gadiem,

lenalidomīda kombinētās terapijas panesamība bija sliktāka nekā jaunākiem pacientiem, un šādi pacienti, salīdzinot ar pacientiem, kuri jaunāki par 75 gadiem, biežāk pārtrauca terapiju nepanesības dēļ (3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības un smagas nevēlamās blakusparādības).

Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju

Multiplās mielomas pacientu, kuriem ir 65 gadi vai vairāk, īpatsvars nozīmīgi neatšķīrās lenalidomīda/deksametazona un placebo/deksametazona grupās. Salīdzinot šīs grupas pacientus ar jaunākiem pacientiem, netika novērotas vispārējas drošuma un efektivitātes atšķirības, tomēr nevar izslēgt lielāku predispozīciju vecākiem indivīdiem.

Mielodisplastiskie sindromi

Pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu, salīdzinot pacientus pēc 65 gadu vecuma ar jaunākiem pacientiem, netika novērotas vispārējas drošuma un efektivitātes atšķirības.

Folikulāra limfoma

Kopējais nevēlamu blakusparādību biežums pacientiem ar folikulāru limfomu, kuri ārstēti ar lenalidomīda un rituksimaba kombināciju, ir līdzīgs pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Kopumā starp abām pacientu grupām netika novērotas ārstēšanas efektivitātes izmaiņas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Lenalidomīds izdalās galvenokārt caur nierēm; pacientiem ar smagākas pakāpes nieru darbības traucējumiem var būt sliktāka ārstēšanas panesamība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicama rūpīga devas izvēle un nieru darbības kontrole.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un multiplo mielomu, mielodisplastiskiem sindromiem vai folikulāru limfomu nav nepieciešama devas pielāgošana.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicama šāda devu pielāgošana, uzsākot terapiju un visā ārstēšanas gaitā.

Pieredzes par terminālās stadijas nieru slimību (TSNS) (CLcr < 30 ml/min, kad nepieciešama dialīze) 3. fāzes pētījumos nav.

Multiplā mieloma

Nieru darbība (CLcr)	Devas pielāgošana
Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg vienu reizi dienā ¹
Smagi nieru darbības traucējumi (CLcr < 30 ml/min, dialīze nav nepieciešama)	7,5 mg vienu reizi dienā ² 15 mg katru otro dienu
Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS) (CLcr < 30 ml/min, nepieciešama dialīze)	5 mg vienu reizi dienā. Dialīzes dienās deva jālieto pēc dialīzes.

¹ Devu var palielināt līdz 15 mg vienu reizi dienā pēc 2 cikliem, ja pacientam nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu un ir laba ārstēšanas panesamība.

² Valstīs, kurās ir pieejamas 7,5 mg kapsulas.

Mielodisplastiskie sindromi

Nieru darbība (CLcr)	Devas pielāgošana	
Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Sākuma deva	5 mg vienu reizi dienā (no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
	-1. devas līmenis*	2,5 mg vienu reizi dienā (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
	-2. devas	2,5 mg vienu reizi katrā otrajā dienā

	līmenis *	(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
Smagi nieru darbības traucējumi (CLcr < 30 ml/min, dialīze nav nepieciešama)	Sākuma deva	2,5 mg vienu reizi dienā (no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
	-1. devas līmenis*	2,5 mg katru otro dienu (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
	-2. devas līmenis*	2,5 mg divreiz nedēļā (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS) (CLcr < 30 ml/min, nepieciešama dialīze) Dialīzes dienās deva jālieto pēc dialīzes.	Sākuma deva	2,5 mg vienu reizi dienā (no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
	-1. devas līmenis*	2,5 mg katru otro dienu (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
	-2. devas līmenis*	2,5 mg divreiz nedēļā (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)

* Ieteicamie devas samazināšanas soļi ārstēšanas laikā un atsākot to, lai ārstētu 3. vai 4. pakāpes neitropēniju vai trombocitopēniju, vai citu 3. vai 4. pakāpes toksicitāti, kas vērtējama kā saistīta ar lenalidomīdu, kā aprakstīts augstāk.

Folikulāra limfoma

Nieru darbība (CLcr)	Devas pielāgošana (atkārtota 28 dienu cikla 1.–21. dienā)
Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg vienu reizi dienā ^{1,2}
Smagi nieru darbības traucējumi (CLcr < 30 ml/min, dialīze nav nepieciešama)	Nav datu ³
Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS) (CLcr < 30 ml/min, nepieciešama dialīze)	Nav datu ³

¹ Devu var palielināt līdz 15 mg vienu reizi dienā pēc 2 cikliem, ja ir laba ārstēšanas panesība.

² Pacientiem ar 10 mg sākuma devu, ja deva tiek samazināta, lai kontrolētu 3. vai 4. pakāpes neitropēniju vai trombocitopēniju, vai citu 3. vai 4. pakāpes toksicitāti, kura tiek saistīta ar lenalidomīdu, nesamazināt devu mazāk par 5 mg katru otro dienu vai 2,5 mg vienreiz dienā.

³ Pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai TSNS pētījumā neiekļāva.

Pēc lenalidomīda terapijas uzsākšanas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem turpmākajām lenalidomīda devas izmaiņām jābūt pamatotām ar pacienta individuālo ārstēšanas panesamību, kā aprakstīts augstāk.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Formāli pētījumi par lenalidomīda lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti, un nav īpašu ieteikumu par devām.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lenalidomīde Krka d.d. kapsulas jālieto iekšķīgi noteiktajā dienā aptuveni tajā pašā laikā. Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai sakošļāt (skatīt 6.6. apakšpunktu). Kapsulas jānorij veselas, ieteicams, uzdzerot ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lenalidomīda kapsulas nedrīkst izspiest caur blistera folijai, jo tas var izraisīt kapsulas bojājumu. Kapsula jāizņem no iepakojuma, noņemot folijas pārklājumu no atdalītas blistera šūnas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Sievietēm grūtniecības laikā.
- Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja vien nav izpildīti visi grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja lenalidomīdu lieto kombinācijā ar citām zālēm, pirms ārstēšanas sākuma jāizlasa attiecīgais zāļu apraksts.

Grūtniecības brīdinājums

Lenalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Lenalidomīds pērtiķiem izraisa malformācijas, kas līdzīgas tām, kas aprakstītas talidomīda gadījumā (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Ja lenalidomīdu lieto grūtniecības laikā, paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem.

Visiem pacientiem ir jāievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi, ja vien nav pārliecinošu pierādījumu par to, ka pacientei nav reproduktīvā potenciāla.

Kritēriji, kas norāda, ka sievietei nav reproduktīvā potenciāla

Uzskata, kas sieviešu dzimuma pacientei vai vīriešu dzimuma pacienta partnerei ir reproduktīvais potenciāls, ja vien viņa neatbilst vismaz vienam no šādiem kritērijiem:

- vecums ≥ 50 gadi un dabīga amenoreja ≥ 1 gadu (amenoreja, kas radusies vēža ārstēšanas rezultātā vai barošanas ar krūti periodā, neizslēdz reproduktīvo potenciālu);
- ginekologa apstiprināta priekšlaicīga olnīcu mazspēja;
- anamnēzē bilaterāla salpingoovarektomija vai histerektomija;
- XY genotips, Tērnera sindroms, dzemdes aģenēze.

Norādījumi

Sievietei ar reproduktīvo potenciālu lenalidomīds ir kontrindicēts, ja vien viņa neatbilst visiem šādiem kritērijiem:

- viņa izprot paredzamo teratogēno risku vēl nedzimušajam bērnam;
- viņa izprot efektīvas kontracepcijas nepieciešamību, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanas laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām;
- pat ja sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir amenoreja, viņai jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju;
- viņai jābūt spējīgai ievērot efektīvas kontracepcijas pasākumus;
- viņa ir informēta un izprot grūtniecības iespējamās sekas un nepieciešamību nekavējoties konsultēties ar ārstu grūtniecības iestāšanās riska gadījumā;
- viņa izprot nepieciešamību uzsākt ārstēšanu, tiklīdz pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta saņem lenalidomīdu;
- viņa izprot nepieciešamību un piekrīt veikt grūtniecības noteikšanas testus vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;
- viņa apliecina, ka izprot ar lenalidomīda lietošanu saistīto bīstamību un nepieciešamo piesardzību.

Farmakokinētiskie dati par vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, liecina, ka ārstēšanas laikā lenalidomīda daudzums cilvēka spermā ir ļoti mazs un veselam indivīdam vairs nav tajā nosakāms 3 dienas pēc vielas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā un, ņemot vērā īpašas pacientu grupas ar pagarinātu eliminācijas laiku, tādas kā ar nieru darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, jāatbilst šādiem

nosacījumiem:

- izprot paredzamo teratogēno risku, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti, kurai ir reproduktīvais potenciāls;
- izprot prezervatīva izmantošanas nepieciešamību, stājoties seksuālās attiecībās ar grūtnieci vai sievieti, kurai ir reproduktīvais potenciāls un, kura nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim ir bijusi vazektomija), ārstēšanas laikā un vismaz 7 dienas pēc devas lietošanas pārtraukšanas un/vai ārstēšanas pārtraukšanas;
- izprot, ka viņam nekavējoties jāinformē savs ārstējošais ārsts, ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, kamēr viņš lieto lenalidomīdu vai drīz pēc tam, kad viņš pārtraucis lietot lenalidomīdu, un ka sieviešu dzimuma partneri ir ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kurš ir specializējies vai kuram ir pieredze teratoloģijā.

Ārstam, kurš paraksta šīs zāles sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ir jānodrošina, ka:

- paciente ievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumus, ieskaitot apstiprinājumu, ka viņai ir atbilstošs izpratnes līmenis;
- paciente piekrīt iepriekš minētajiem nosacījumiem.

Kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto vismaz viena efektīva kontracepcijas metode vismaz 4 nedēļas pirms terapijas, terapijas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc lenalidomīda terapijas, un pat devas lietošanas pārtraukšanas gadījumā, ja vien paciente neievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām, kas tiek apstiprināta katru mēnesi. Ja nav noteikta efektīva kontracepcija, paciente jānosūta pie attiecīgi apmācīta veselības aprūpes speciālista konsultācijai par kontracepcijas līdzekļiem, lai uzsāktu kontracepcijas līdzekļa lietošanu.

Turpmāk minētos var uzskatīt kā paraugus piemērotām kontracepcijas metodēm:

- implants;
- levonorgestrelu izdaloša intrauterīna sistēma (IUS);
- medroksiprogesterona acetāta depo injekcijas;
- olvada sterilizācija;
- dzimumattiecības tikai ar partneri, kuram veikta vazektomija; vazektomijai jābūt apstiprinātai ar divām negatīvām spermas analīzēm;
- ovulāciju inhibējošas tabletes, kas satur tikai progesteronu (t.i., dezogestrelu).

Paaugstināta venozās trombembolijas riska dēļ, lietojot lenalidomīdu kombinētajā terapijā pacientiem ar multiplo mielomu, un mazāku risku, lietojot lenalidomīda monoterapiju pacientiem ar multiplo mielomu un mielodisplastiskiem sindromiem, kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi nav ieteicami (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Ja paciente pašlaik lieto kombinētus perorālos kontracepcijas līdzekļus, viņai ir jāpāriet uz vienu no augstāk minētajām efektīvās kontracepcijas metodēm. Venozās trombembolijas risks saglabājas 4–6 nedēļas pēc kombinētas perorālās kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas. Steroīdo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt mazināta vienlaicīgas ārstēšanas laikā ar deksametazonu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Implanti un levonorgestrelu izdalošas intrauterīnas sistēmas ir saistītas ar paaugstinātu infekcijas risku to ievadīšanas laikā un neregulāru vaginālu asiņošanu. Jāapsver profilaktiska antibiotiku lietošana, īpaši pacientēm ar neitropēniju.

Varu izdalošas intrauterīnas sistēmas parasti nav ieteicamas potenciāla infekcijas riska dēļ to ievadīšanas laikā un asins zudumu dēļ menstruāciju laikā, kas var apdraudēt pacientes ar neitropēniju vai trombocitopēniju.

Grūtniecības tests

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu saskaņā ar vietējo praksi jāveic medicīniski kontrolēti grūtniecības testi ar minimālo jutību 25 mSV/ml, kā norādīts zemāk. Šī prasība attiecas arī uz sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no

dzimumattiecībām. Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu lenalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Konsultācijas laikā, kad tiek parakstīts lenalidomīds vai 3 dienas pirms vizītes pie ārsta, ja paciente pēdējās 4 nedēļās ir lietojusi efektīvu kontracepciju, ir jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests. Testam jāaplicina, ka, uzsākot ārstēšanu ar lenalidomīdu, pacientei nav iestājusies grūtniecība.

Pārbaudes ārstēšanas laikā un ārstēšanas beigās

Medicīniski kontrolēts grūtniecības tests jāatkārto vismaz ik pēc 4 nedēļām, ieskaitot vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām, izņemot gadījumu, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija. Šie grūtniecības testi jāveic vizītes dienā, kad tiek parakstītas zāles, vai 3 dienas pirms vizītes pie ārsta.

Papildu piesardzības pasākumi

Pacienti jāinformē, ka nekādā gadījumā nedrīkst šīs zāles nodot citai personai un visas neizlietas kapsulas pēc ārstēšanas beigām jāatdod atpakaļ farmaceitam drošai iznīcināšanai.

Pacienti nedrīkst būt asins donori terapijas laikā un vismaz 7 dienas pēc lenalidomīda lietošanas pārtraukšanas.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvairāk vienreizlietojami cimdi. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Izglītojošie materiāli, parakstīšanas un izsniegšanas ierobežojumi

Lai palīdzētu pacientiem izvairīties no lenalidomīda iedarbības uz augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem, lai papildus brīdinātu par paredzamo lenalidomīda teratogenitāti, sniegtu ieteikumus par kontracepciju pirms ārstēšanas uzsākšanas un nodrošinātu izpratni par grūtniecības testu nepieciešamību. Ārstam, kurš paraksta šīs zāles, vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti jāinformē par paredzamo teratogēno risku un stingriem grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, kā noteikts grūtniecības nepieļaušanas programmā, un pacientam jāizsniedz atbilstoša izglītojoša brošūra, pacienta kartīte un/vai līdzvērtīgs līdzeklis atbilstoši valstī ieviestajai pacientu kartīšu sistēmai. Sadarbībā ar katras valsts kompetento institūciju ir ieviesta valsts kontrolēta izplatīšanas sistēma. Kontrolētā izplatīšanas sistēma ietver pacienta kartītes un/vai līdzvērtīga līdzekļa izmantošanu parakstīšanas un/vai izsniegšanas kontrolei, kā arī detalizētu datu apkopošanu par indikācijām, lai valstī stingri kontrolētu nereglamentētu lietošanu (*off-label use*). Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu lenalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas un medicīniski uzraudzīta negatīva grūtniecības testa rezultāta. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu zāles drīkst parakstīt maksimālajam ārstēšanas ilgumam 4 nedēļas saskaņā ar apstiprināto indikāciju devu režīmiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), bet visiem pārējiem pacientiem – maksimālajam ārstēšanas ilgumam 12 nedēļas.

Citi īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Miokarda infarkts

Ir ziņots par miokarda infarktu pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, īpaši tiem, kuriem ir zināmi riska faktori, un pirmajos 12 mēnešos, lietojot kombinācijā ar deksametazonu. Pacienti ar zināmiem riska faktoriem, ieskaitot iepriekš diagnosticētu trombozi, ir rūpīgi jānovēro, un jāveic pasākumi, lai mēģinātu samazināt visus novēršamos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju).

Venozas un arteriālas trombembolijas gadījumi

Multiplās mielomas pacientiem lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu ir saistīta ar paaugstinātu venozās trombembolijas (galvenokārt dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas) risku. Venozās trombembolijas risku retāk novēroja pacientiem, kuri lenalidomīdu lietoja kombinācijā ar melfalānu un prednizonu.

Pacientiem ar multiplo mielomu, mielodisplastiskiem sindromiem un mantijas šūnu limfomu lenalidomīda monoterapija bija saistīta ar zemāku venozās trombembolijas (galvenokārt dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas) risku nekā pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinētajā terapijā (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Multiplās mielomas pacientiem lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu ir saistīta ar palielinātu artēriju trombembolijas (galvenokārt miokarda infarkta un galvas smadzeņu asinsvadu nosprostošanās) risku, un to retāk novēroja pacientiem, kuri lenalidomīdu lietoja kombinācijā ar melfalānu un prednizonu. Artēriju trombembolijas risks ir mazāks multiplās mielomas pacientiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu monoterapijā, nekā pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinētajā terapijā.

Tāpēc pacienti ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, ieskaitot iepriekš diagnosticētu trombozi, ir rūpīgi jānovēro. Jāveic pasākumi, lai mēģinātu samazināt visus novērsamos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Vienlaicīga lietošana ar eritropoēzes līdzekļiem vai iepriekšēji trombembolijas gadījumi anamnēzē arī var paaugstināt trombozes risku šiem pacientiem. Tāpēc eritropoēzes līdzekļi vai citi līdzekļi, kas var paaugstināt trombozes risku, tādi kā hormonus aizvietojoša terapija, jālieto piesardzīgi multiplās mielomas pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu ar deksametazonu. Eritropoēzes līdzekļu lietošana jāpārtrauc, ja hemoglobīna koncentrācija ir virs 12 g/dl.

Pacientiem un ārstiem jāiesaka pievērst uzmanību trombembolijas simptomiem. Pacientiem jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas tādi simptomi kā elpas trūkums, sāpes krūtīs, rokas vai kājas pietūkums. Jāiesaka profilaktiska antitrombotisku zāļu lietošana, īpaši pacientiem ar trombozes papildu riska faktoriem. Lēmums veikt profilaktiskus antitrombotiskus pasākumus jāpieņem pēc rūpīgas katra pacienta riska pamatfaktoru izvērtēšanas.

Ja pacientiem ir trombemboliski notikumi, ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk standarta antikoagulantu terapija. Ja, veicot ārstēšanu ar antikoagulantiem, pacienta stāvoklis ir stabilizēts un visas trombembolijas radītās komplikācijas izārstētas, drīkst atsākt ārstēšanu ar lenalidomīdu ar sākotnējo devu atkarībā no ieguvuma un riska attiecības izvērtējuma. Pacientam jāturpina antikoagulantu terapija visu ārstēšanas ar lenalidomīdu kursa laiku.

Plaušu hipertensija

Ar lenalidomīdu ārstētiem pacientiem ir ziņots par plaušu hipertensijas gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Pirms lenalidomīda terapijas uzsākšanas un tās laikā jāpārbauda, vai pacientiem nav kardiopulmonālas slimības pazīmes un simptomi.

Neitropēnija un trombocitopēnija

Lenalidomīda devu ierobežojošās nozīmīgākās toksicitātes ietver neitropēniju un trombocitopēniju. Lai kontrolētu citopēnijas, uzsākot ārstēšanu, katru nedēļu pirmās 8 ārstēšanas ar lenalidomīdu nedēļas un pēc tam katru mēnesi jānosaka pilna asins aina, ieskaitot leikocītu skaitu un formulu, trombocītu skaitu, hemoglobīnu un hematokrītu. Folikulāras limfomas gadījumā uzraudzībai jānotiek ik nedēļu 1. cikla (28 dienas) pirmās 3 nedēļas, ik pēc 2 nedēļām 2.–4. ciklā, un katra turpmākā cikla sākumā. Var būt nepieciešama devas pārtraukšana un/vai mazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnijas gadījumā ārstam jāapsver augšanas faktoru lietošana pacienta ārstēšanā. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par febrilām epizodēm.

Pacientiem un ārstiem ieteicams pievērst uzmanību asiņošanas simptomiem, ieskaitot petehijas un asiņošanu no deguna, īpaši pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī citas zāles, kas var veicināt asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu, „Hemorāģiski traucējumi”).

Lietojot lenalidomīdu vienlaicīgi ar citiem mielosupresīviem līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kam veikta ASCT un kas tiek ārstēti ar lenalidomīdu uzturošajā terapijā

Pētījumā CALGB 100104 norādītās nevēlamās blakusparādības ietvēra blakusparādības, par kurām ziņots pēc lielas devas melfalāna un ASCT (LDM/ASCT), kā arī blakusparādības, kas radās uzturošās terapijas laikā. Otrajā analizē tika noteiktas blakusparādības, kas radās pēc uzturošās terapijas sākšanas. Pētījumā IFM 2005-02 tika norādītas tikai uzturošās terapijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības.

Kopumā 2 pētījumos, kuros novērtēja lenalidomīda uzturošo terapiju NDMM pacientiem, kuriem veikta ASCT, 4. pakāpes neitropēniju lenalidomīda uzturošās terapijas grupās novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupām (32,1% salīdzinot ar 26,7% [16,1% salīdzinot ar 1,8% pēc uzturošās terapijas sākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 16,4% salīdzinot ar 0,7% pētījumā IFM 2005-02). Par terapijas izraisītām blakusparādībām – neitropēniju, kuras dēļ pārtrauca lenalidomīda lietošanu, ziņots attiecīgi 2,2% pacientu pētījumā CALGB 100104 un 2,4% pacientu pētījumā IFM 2005-02. Abos pētījumos par 4. pakāpes febrilu neitropēniju lenalidomīda uzturošās terapijas grupās, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupām, ziņots līdzīgi bieži (0,4% salīdzinot ar 0,5% [0,4% salīdzinot ar 0,5% pēc uzturošās terapijas sākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 0,3% salīdzinot ar 0% pētījumā IFM 2005-02). Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par febrilām epizodēm, var būt nepieciešama terapijas pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumos, kuros novērtēja lenalidomīda uzturošo terapiju NDMM pacientiem, kuriem veikta ASCT, 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju lenalidomīda uzturošās terapijas grupās novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupām (37,5% salīdzinot ar 30,3% [17,9% salīdzinot ar 4,1% pēc uzturošās terapijas sākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 13,0% salīdzinot ar 2,9% pētījumā IFM 2005-02). Pacientiem un ārstiem ieteicams pievērst uzmanību asiņošanas simptomiem, ieskaitot petēhijas un asiņošanu no deguna, īpaši pacientiem, kuri lieto arī citas zāles, kas var veicināt asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu, „Hemorāģiski traucējumi”).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kam nav piemērota transplantācija un kas tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu

4. pakāpes neitropēnija pacientu grupā, kuri lenalidomīdu lietoja kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (RVd), tika novērota retāk nekā Rd salīdzināmo zāļu grupā (2,7%, salīdzinot ar 5,9%) SWOG S0777 pētījumā. Par 4. pakāpes febrilu neitropēniju RVd grupā un Rd grupā ziņots līdzīgi bieži (0,0%, salīdzinot ar 0,4%). Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par febrilām epizodēm, var būt nepieciešama terapijas pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju RVd grupā novēroja biežāk, salīdzinot ar Rd salīdzināmo grupu (17,2%, salīdzinot ar 9,4%).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kam nav piemērota transplantācija un kas tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar mazu deksametazona devu

4. pakāpes neitropēnija pacientu grupās, kas lenalidomīdu lietoja kombinācijā ar deksametazonu, tika novērota retāk nekā salīdzināmo zāļu grupā (8,5% Rd [nepārtraukta ārstēšana] un Rd18 [18 četru nedēļu ciklus ilga ārstēšana], salīdzinot ar 15% melfalāna/prednizona/talidomīda grupā, skatīt 4.8. apakšpunktu). 4. pakāpes febrilas neitropēnijas epizodes atbilda salīdzināmo zāļu grupā novērotajām (0,6% Rd un Rd18 ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,7% melfalāna/prednizona/talidomīda grupā, skatīt 4.8. apakšpunktu).

3. un 4. pakāpes trombocitopēnija Rd un Rd18 grupās tika novērota retāk nekā salīdzināmo zāļu grupā (attiecīgi 8,1% un 11,1%).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Lenalidomīda kombinācija ar melfalānu un prednizonu pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientu pētījumos ir saistīta ar lielāku 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (34,1% melfalāna, prednizona un lenalidomīda grupā, kam sekoja ar lenalidomīdu, [MPR+R] un melfalānu, prednizonu

un lenalidomīdu, kam sekoja placebo, [MPR+p] ārstēto pacientu, salīdzinot ar 7,8% MPp+p ārstēto pacientu; skatīt 4.8. apakšpunktu). 4. pakāpes febrilās neitropēnijas epizodes tika novērotas reti (1,7% ar MPR+R/MPR+p ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 0,0% ar MPp+p ārstētiem pacientiem; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lenalidomīda kombinācija ar melfalānu un prednizonu multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību (40,4% ar MPR+R/MPR+p ārstēto pacientu, salīdzinot ar 13,7% ar MPp+p ārstēto pacientu; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekš veiktu terapiju

Lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu multiplās mielomas pacientiem ar vismaz vienu iepriekš veiktu terapiju ir saistīta ar lielāku 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (5,1% ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,6% ar placebo/deksametazonu ārstētu pacientu; skatīt 4.8. apakšpunktu). 4. pakāpes febrilās neitropēnijas epizodes novērotas reti (0,6% ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,0% ar placebo/deksametazonu ārstētu pacientu; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību (attiecīgi 9,9% un 1,4% ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 2,3% un 0,0% ar placebo/deksametazonu ārstētu pacientu; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mielodisplastiskie sindromi

Lenalidomīda terapija pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes neitropēnijas un trombocitopēnijas sastopamību, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Folikulāra limfoma

Ārstēšana ar lenalidomīda un rituksimaba kombinēto terapiju pacientiem ar folikulāru limfomu ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo/rituksimabu. Febrila neitropēnija un 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija biežāk tika novērotas pacientiem, kuri saņēma placebo/rituksimabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ziņots par hipotireozes un hipertireozes gadījumiem. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicama optimāla vairogdziedzera darbību ietekmējošu blakusslimību kontrole. Sākumā un pēc tam ieteicams pastāvīgi kontrolēt vairogdziedzera darbību.

Perifēriskā neiropātija

Lenalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam, kas, kā zināms, izraisa smagu perifērisko neiropātiju. Pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu, kuri lietoja lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu vai melfalānu un prednizonu vai lenalidomīdu monoterapijā vai kuri ilgstoši lietoja lenalidomīdu, perifēriskā neiropātija nebija biežāka.

Lenalidomīda lietošana kombinācijā ar intravenozi ievadītu bortezomību un deksametazonu multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar biežāku perifēriskās neiropātijas sastopamību. Sastopamība bija retāka, ja bortezomību ievadīja subkutāni. Papildinformāciju skatīt 4.8. apakšpunktā un bortezomība zāļu aprakstā.

Audzēja uzliesmojuma reakcija un audzēja sabrukšanas sindroms

Lenalidomīda pretaudzēju aktivitātes dēļ var rasties komplikācijas sakarā ar audzēja sabrukšanas sindromu (ASS). Ziņots par ASS un audzēja uzliesmojuma reakcijas (AUR) gadījumiem, tostarp letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir augsta audzēja slodze pirms terapijas uzsākšanas, ir pakļauti ASS un AUR riskam. Šo pacientu ārstēšana ar lenalidomīdu jāsaik piesardzīgi. Šie pacienti rūpīgi jānovēro, īpaši pirmā cikla gaitā un devas palielināšanas laikā, un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Folikulāra limfoma

Ieteicama rūpīga novērošana un stāvokļa novērtēšana attiecībā uz AUR. Audzēja uzliesmojums var atgādināt slimības progresēšanu (SP). Pacienti, kuriem bija 1. un 2. pakāpes AUR, AUR simptomu kontrolei tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL) un/vai narkotiskiem pretsāpju līdzekļiem. Lēmums par terapeitiskiem pasākumiem AUR gadījumā jāpieņem pēc rūpīga konkrētā pacienta klīniskā izvērtējuma (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteicama rūpīga novērošana un stāvokļa novērtēšana attiecībā uz ASS. Pacientiem jāuztur labs hidratācijas līmenis un jāsaņem ASS profilakse, kā arī ik nedēļu jāveic ķīmiskās analīzes pirmajā ciklā vai ilgāk atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Ziņots par alerģiskām reakcijām, tostarp angioedēmu, anafilaktiskām reakcijām, un smagām ādas reakcijām, tostarp SJS, TEN un DRESS, pacientiem, kuri tika ārstēti ar lenalidomīdu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstiem, kuri paraksta šīs zāles, jāinformē pacienti par šo reakciju pazīmēm un simptomiem un jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja šie simptomi rodas. Lenalidomīda lietošana jāpārtrauc, ja pacientam ir attīstījusies angioedēma, anafilaktiska reakcija, ekfoliatīvi vai bullozi izsitumi vai ir aizdomas par SJS, TEN vai DRESS, un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt, ja tā pārtraukta šo reakciju dēļ. Lenalidomīda lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīgi cita veida ādas reakciju gadījumā ir jāapsver atkarībā no reakcijas smaguma. Pacienti, kuriem iepriekš bijušas alerģiskas reakcijas, lietojot talidomīdu, rūpīgi jānovēro, jo literatūrā ziņots par iespējamām krusteniskām reakcijām starp lenalidomīdu un talidomīdu. Pacienti, kuriem agrāk ir bijuši ar talidomīdu saistīti smagi izsitumi, lenalidomīdu nedrīkst lietot.

Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

Klīniskajos pētījumos iepriekš ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētiem mielomas pacientiem novēroja otru primāro ļaundabīgo audzēju (SPM – *second primary malignancies*) skaita palielināšanos (3,98 uz 100 cilvēkgadiem), salīdzinot ar kontroles grupu (1,38 uz 100 cilvēkgadiem). Neinvazīvie SPM ir bazālo šūnu vai plakanšūnu ādas vēži. Lielākā daļa invazīvo SPM bija norobežoti ļaundabīgie audzēji.

Klīniskajos pētījumos pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem, kuriem nav piemērota transplantācija, novēroja hematoloģisko SPM (AML un MDS gadījumi) sastopamības rādītāja palielināšanos 4,9 reizes pacientiem, kuri līdz slimības progresēšanai saņēma lenalidomīdu kopā ar melfalānu un prednizonu (1,75 uz 100 cilvēkgadiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma melfalānu kombinācijā ar prednizonu (0,36 uz 100 cilvēkgadiem).

Norobežotu SPM audzēju sastopamības rādītāja palielināšanos 2,12 reizes novēroja pacientiem, kuri saņēma lenalidomīdu (9 cikli) kombinācijā ar melfalānu un prednizonu (1,57 uz 100 cilvēkgadiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma melfalānu kombinācijā ar prednizonu (0,74 uz 100 cilvēkgadiem).

Pacientiem, kuri līdz slimības progresēšanai vai 18 mēnešus saņēma lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu, hematoloģisko SPM sastopamības rādītājs (0,16 uz 100 cilvēkgadiem) nepalielinājās salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma talidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu (0,79 uz 100 cilvēkgadiem).

Norobežotu SPM audzēju sastopamības rādītāja palielināšanos 1,3 reizes novēroja pacientiem, kuri līdz slimības progresēšanai vai 18 mēnešus saņēma lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu (1,58 uz 100 cilvēkgadiem), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma talidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu (1,19 uz 100 cilvēkgadiem).

Pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu, kuri lenalidomīdu lietoja kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, hematoloģisko SPM sastopamības rādītājs bija 0,00–0,16 uz 100 cilvēkgadiem un norobežotu SPM audzēju sastopamības rādītājs bija 0,21–1,04 uz 100 cilvēkgadiem.

Paaugstinātais otra primārā ļaundabīgā audzēja risks saistībā ar lenalidomīdu attiecas arī uz NDMM pēc cilmes šūnu transplantācijas. Lai gan risks vēl nav pilnībā raksturots, tas ir jāņem vērā, apsverot iespēju lietot lenalidomīdu un lietojot to šādos apstākļos.

Hematoloģisko ļaundabīgo audzēju, visbiežāk AML, MDS un B šūnu ļaundabīgo audzēju (ieskaitot Hodžkina limfomu), sastopamības rādītājs bija 1,31 uz 100 cilvēkgadiem pacientu grupās, kuri saņēma lenalidomīdu, un 0,58 uz 100 cilvēkgadiem pacientu grupās, kuri saņēma placebo (1,02 uz 100 cilvēkgadiem pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu pēc ASCT, un 0,60 uz 100 cilvēkgadiem pacientiem, kuri nelietoja lenalidomīdu pēc ASCT). Norobežotu audzēju SPM sastopamības rādītājs bija 1,36 uz 100 cilvēkgadiem pacientu grupās, kuri saņēma lenalidomīdu, un 1,05 uz 100 cilvēkgadiem pacientu grupās, kuri saņēma placebo (1,26 uz 100 cilvēkgadiem pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu pēc ASCT, un 0,60 uz 100 cilvēkgadiem, kuri nelietoja lenalidomīdu pēc ASCT).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar lenalidomīdu vai nu kombinācijā ar melfalānu, vai uzreiz pēc lielas melfalāna devas un ASCT, jāņem vērā hematoloģisko SPM rašanās risks. Ārstiem pirms ārstēšanas un tās laikā rūpīgi jānovērtē pacienti, izmantojot vēža standarta skrīningu, lai noteiktu SPM un uzsāktu ārstēšanu atbilstoši indikācijai.

Slimības progresēšana līdz akūtai mieloleikozei zema un 1. līmeņa vidēja riska MDS gadījumā

Kariotips

Sākuma mainīgie parametri, ieskaitot kompleksu citoģenētiku, ir saistīti ar progresēšanu līdz AML pacientiem, kuriem nepieciešama asins pārliešana un kuriem ir (5q) del. patoloģija. Atbilstoši apvienotai divu lenalidomīda klīnisko pētījumu analīzei par zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastiskiem sindromiem pacientiem ar kompleksu citoģenētiku bija augstākais novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā kumulatīvais risks (38,6%). Novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā rādītājs pacientiem ar izolētu (5q) del. patoloģiju bija 13,8%, salīdzinot ar 17,3% pacientiem ar (5q) del. un vienu papildu citoģenētisku patoloģiju.

Līdz ar to gadījumos, kad MDS ir saistīts ar (5q) del. un kompleksu citoģenētiku, lenalidomīda ieguvuma/riska attiecība nav zināma.

TP53 statuss

TP53 mutācija ir 20–25% pacientu ar zema riska MDS 5q del. un ir saistīta ar augstāku slimības progresēšanas līdz akūtai mieloleikozei (AML) risku. Lenalidomīda klīniskā pētījumā par zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastiskiem sindromiem (MDS-004) *post hoc* analīzē novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā rādītājs bija 27,5% pacientiem ar IHĶ p53 pozitivitāti (1% spēcīgas kodolu iekrāsošanās robežvērtības līmenis, izmantojot imūnhistoķīmisku p53 proteīna izvērtējumu kā TP53 mutācijas statusa netiešu novērtējumu) un 3,6% pacientiem ar IHĶ p53 negativitāti ($p = 0,0038$) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Otra primārā ļaundabīga slimība folikulāras limfomas gadījumā

Recidivējošas/refraktāras iNHL pētījumā, kurā piedalījās arī folikulāras limfomas pacienti, lenalidomīda/rituksimaba grupā netika novērots paaugstināts SPM risks, salīdzinot ar placebo/rituksimaba grupu. Hematoloģisko SPM (AML gadījumā) sastopamība bija 0,29 uz 100 cilvēkgadiem lenalidomīda/rituksimaba grupā, salīdzinot ar 0,29 uz 100 cilvēkgadiem placebo/rituksimaba grupā. Hematoloģisku un norobežotu audzēju SPM (izņemot nemelanomas ādas vēža gadījumos) sastopamības rādītājs bija 0,87 uz 100 cilvēkgadiem lenalidomīda/rituksimaba grupā, salīdzinot ar 1,17 uz 100 cilvēkgadiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo/rituksimabu, un novērošanas ilguma mediāna bija 30,59 mēneši (diapazons no 0,6 līdz 50,9 mēnešiem).

Nemelanomas ādas vēži ir konstatētie riski, tie ietver plakanšūnu ādas vēžus vai bazālo šūnu vēžus.

Ārstiem jāuzrauga pacienti attiecībā uz SPM attīstību. Izvērtējot ārstēšanu ar lenalidomīdu, jāņem vērā gan lenalidomīda pozitīvā ietekme, gan SPM risks.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinētajā terapijā, ziņots par aknu mazspēju, ieskaitot letālus gadījumus: akūtu aknu mazspēju, toksisku hepatītu, citolītisku hepatītu, holestātisku hepatītu un jauktu citolītisku/holestātisku hepatītu. Smagas, zāļu izraisītas hepatotoksicitātes mehānisms joprojām nav zināms, lai gan dažos gadījumos riska faktori varētu būt iepriekš bijusi vīrusa izraisīta aknu slimība, paaugstināts sākotnējais aknu enzīmu līmenis un, iespējams, ārstēšana ar antibiotikām.

Bieži ziņots par aknu darbības testu patoloģiskiem rādītājiem, kas parasti bija asimptomātiski un atgriezeniski pēc devas lietošanas pārtraukšanas. Tiklīdz rādītāji normalizējušies, var apsvērt ārstēšanu ar mazāku devu.

Lenalidomīds izdalās caur nierēm. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir svarīgi pielāgot devu, lai novērstu koncentrāciju plazmā, kas var paaugstināt biežāk sastopamu hematoloģisku nevēlamu reakciju vai hepatotoksicitātes risku. Ieteicama aknu darbības kontrole, īpaši, ja anamnēzē ir bijusi vai līdztekus ir vīrusa izraisīta aknu infekcija, vai ja lenalidomīdu kombinē ar zālēm, kas zināmas saistībā ar aknu darbības traucējumiem.

Infekcija ar neitropēniju vai bez tās

Pacientiem ar multiplo mielomu ir nosliece uz infekcijas slimībām, ieskaitot pneimoniju. Lielāku infekciju rādītāju novēroja, lietojot lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu, nevis ar MPT, pacientiem ar NDMM, kam nav piemērota transplantācija un kas lenalidomīdu lietoja uzturošajā terapijā, salīdzinot ar placebo pacientiem ar NDMM, kuriem veikta ASCT. > 3 pakāpes infekcijas neitropēnijas kontekstā radās mazāk nekā trešajai daļai pacientu. Pacienti ar zināmiem infekciju riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro. Visiem pacientiem jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību nekavējoties, tiklīdz parādās infekcijas pirmās pazīmes (piemēram, klepus, drudzis utt.), tādējādi ļaujot agrīni uzsākt ārstēšanu, lai mazinātu smagumu.

Vīrusa reaktivācija

Pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu, ir ziņots par vīrusa reaktivāciju, tostarp smagām *herpes zoster* epizodēm vai B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivāciju.

Dažos gadījumos vīrusa reaktivācijas iznākums bija letāls.

Dažos gadījumos *herpes zoster* reaktivācijas iznākums bija diseminēts *herpes zoster*, *herpes zoster* meningīts vai acu *herpes zoster*, kā dēļ bija nepieciešams īslaicīgi apturēt vai pavisam izbeigt ārstēšanu ar lenalidomīdu, kā arī piemērota ārstēšana ar pretvīrusu zālēm.

Pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu un kuri iepriekš bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu, reti ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Daži no šiem gadījumiem progresēja līdz akūtai aknu mazspējai, kā dēļ tika pārtraukta ārstēšana ar lenalidomīdu un sāka piemērota ārstēšana ar pretvīrusu zālēm. B hepatīta vīrusa statuss jānosaka, pirms sāk ārstēšanu ar lenalidomīdu. Pacientiem, kuriem ir pozitīvs HBV infekcijas tests, ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Pacientiem, kuri iepriekš bijuši inficēti ar HBV, tostarp anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem, lietojot lenalidomīdu, jāievēro piesardzība. Šie pacienti rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku, lai noteiktu aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomus.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tostarp letāliem, lietojot lenalidomīdu. Par PML tika ziņots vairākus mēnešus līdz vairākus gadus pēc lenalidomīda terapijas uzsākšanas. Par šādiem gadījumiem galvenokārt ziņots pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja deksametazonu vai iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar citu imūnsupresīvu ķīmijterapiju. Ārstiem ir regulāri jāuzrauga pacienti un, veicot diferenciāldiagnostiku, jāapsver PML iespēja, ja pacientam ir jaunas vai smagākas neiroloģiskās, kognitīvās vai uzvedības pazīmes vai simptomi. Pacientiem arī jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētāju par saņemto ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, kurus pacients neapzinās.

PML novērtējums jābalsta uz neirologa veiktu izmeklēšanu, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostiku un cerebrospinalā šķidruma analīzi, lai noteiktu Džona Kaningema vīrusa (JCV)

DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), vai veicot galvas smadzeņu biopsiju, lai noteiktu JCV. Negatīvs JCV PĶR rezultāts neizslēdz PML. Var būt nepieciešama papildu izmeklēšana un novērtēšana, ja nevar noteikt alternatīvu diagnozi.

Ja ir aizdomas par PML, turpmāka šo zāļu lietošana ir jāaptur, līdz tiek izslēgta PML. Ja PML ir apstiprināta, lenalidomīda lietošana ir pilnībā jāpārtrauc.

Pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacienti

Par 75 gadiem vecākiem pacientiem, ISS III stadijā, ECOG PS ≥ 2 vai CLcr < 60 ml/min bija augstāks nepanesamības rādītājs (3. vai 4. pakāpes nevēlamie notikumi, nopietni nevēlamie notikumi, terapijas pārtraukšana), ja lenalidomīdu lieto kombinācijā. Pacientiem, ņemot vērā viņu vecumu, ISS III stadiju, ECOG PS ≥ 2 vai CLcr < 60 ml/min, ir rūpīgi jānovērtē lenalidomīda kombinācijas ar citām zālēm panesamības spēja (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Katarakta

Pacientiem, kuri saņēma lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu, īpaši ja zāles bija lietotas ilgu laiku, ir ziņots par biežāku kataraktas sastopamību. Ieteicama regulāra redzes pārbaude.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eritropoēzes līdzekļi vai citi līdzekļi, kas var paaugstināt trombozes risku, tādi kā hormonus aizvietojošā terapija, jālieto piesardzīgi multiplās mielomas pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu ar deksametazonu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Mijiedarbības pētījumi ar perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem nav veikti. Lenalidomīds nav enzīmu induktors. *In vitro* pētījumā ar cilvēka hepatocītiem lenalidomīds, kas tika pārbaudīts dažādās koncentrācijās, neinducēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4/5. Tādējādi indukcija, kas izraisa zāļu, ieskaitot hormonālo kontracepcijas līdzekļu, efektivitātes samazināšanos nav paredzama, ja lenalidomīds tiek lietots viens pats. Tomēr ir zināms, ka deksametazons ir vājš līdz vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors un varētu ietekmēt arī citus enzīmus, kā arī transportētājus. Nevar izslēgt, ka perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte ārstēšanas laikā varētu tikt mazināta. Jāveic efektīvi pasākumi, lai izvairītos no grūtniecības (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Varfarīns

Vienlaicīga lenalidomīda vairāku 10 mg devu lietošana neietekmēja R- un S- varfarīna vienreizējas devas farmakokinētiku. Vienlaicīga vienreizējas 25 mg varfarīna devas lietošana neietekmēja lenalidomīda farmakokinētiku. Tomēr nav zināms, vai klīniskas lietošanas laikā pastāv mijiedarbība (vienlaicīga ārstēšana ar deksametazonu). Deksametazons ir vājš līdz vidēji spēcīgs enzīmu induktors, un tā ietekme uz varfarīnu nav zināma. Ārstēšanas laikā ieteicama rūpīga varfarīna koncentrācijas kontrole.

Digoksīns

Vienlaicīga lenalidomīda lietošana 10 mg vienu reizi dienā paaugstināja digoksīna iedarbību plazmā (0,5 mg, vienreizēja deva) par 14% ar 90%TI (ticamības intervāls) [0,52%–28,2%]. Nav zināms, vai iedarbība atšķirsies klīniskā lietošanā (lielākas lenalidomīda devas un vienlaicīga ārstēšana ar deksametazonu). Tāpēc lenalidomīda terapijas laikā ieteicama digoksīna koncentrācijas kontrole.

Statīni

Ja statīnus lieto vienlaicīgi ar lenalidomīdu, ir paaugstināts rhabdomiolīzes risks, kas var vienkārši pastiprināties. Pastiprināta klīnisko un laboratorisko rādītāju kontrole ir pamatota īpaši pirmajās ārstēšanas nedēļās.

Deksametazons

Vienlaicīga deksametazona vienas vai vairāku devu (40 mg vienu reizi dienā) lietošanai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lenalidomīda vairāku devu (25 mg vienu reizi dienā) farmakokinētiku.

Mijiedarbība ar P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem

In vitro lenalidomīds ir P-gp substrāts, taču tas nav P-gp inhibitors. Vienlaicīga stiprā P-gp inhibitora hinidīna vairāku devu (600 mg divreiz dienā) vai vidēji stiprā P-gp inhibitora/substrāta temsirolīma (25 mg) lietošanai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lenalidomīda (25 mg) farmakokinētiku. Vienlaicīga lenalidomīda lietošana neizmaina temsirolīma farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Teratogēnā potenciāla dēļ lenalidomīds jānozīmē saskaņā ar grūtniecības nepieļaušanas programmu (skatīt 4.4. apakšpunktu), kamēr nav pārlicinošu pierādījumu par to, ka pacientei nav reproduktīvā potenciāla.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja ārstēšanas laikā ar lenalidomīdu iestājas grūtniecība, ārstēšana ir jāpārtrauc un paciente jānosūta pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kurš ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā. Ja, ārstēšanas laikā ar lenalidomīdu vīriešu dzimuma pacienta partneri iestājas grūtniecība, sievieti ir ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kurš ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā.

Ārstēšanas laikā lenalidomīda daudzums cilvēka spermā ir ļoti mazs un veselam indivīdam vairs nav tajā nosakāms trīs dienas pēc vielas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā un ņemot vērā īpašas pacientu grupas ar pagarinātu eliminācijas laiku, tādas kā ar nieru darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, terapijas laikā, pārtraucot lietot lenalidomīdu un vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto prezervatīvi, ja viņu partneres ir grūtnieces vai ar reproduktīvo potenciālu un nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Lenalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus, dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus.

Lenalidomīds pērtiķiem izraisīja malformācijas, kas līdzīgas tām, kas aprakstītas talidomīda gadījumā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ir paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība, un lenalidomīds ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lenalidomīds izdalās mātes pienā. Tāpēc ārstēšanas laikā ar lenalidomīdu barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumā ar žurkām, ja lenalidomīda devas bija līdz 500 mg/kg (apmēram 200–500 reizes lielāka deva nekā cilvēka deva attiecīgi 25 mg un 10 mg, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu), nevēlama iedarbība uz fertilitāti un vecāku toksicitāti neradās.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lenalidomīds maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc lenalidomīda lietošanas ziņots par nogurumu, reiboni, miegainību, vertigo un neskaidru redzi. Tāpēc

ieteicama piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem veikta ASCT un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu uzturošajā terapijā

Blakusparādību noteikšanai no pētījuma CALGB 100104 tika izmantota konservatīva pieeja. 1. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības ietvēra blakusparādības, par kurām ziņots pēc LDM/ASCT, kā arī blakusparādības, kas radās uzturošās terapijas laikā. Otra analīze, kurā tika noteiktas blakusparādības, kas radās pēc uzturošās terapijas sākšanas, norāda, ka 1. tabulā minētais biežums var būt lielāks nekā uzturošās terapijas laikā faktiski novērotais biežums. Pētījumā IFM 2005-02 tika norādītas tikai uzturošās terapijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas lenalidomīda uzturošās terapijas lietotājiem tika novērotas biežāk ($\geq 5\%$) nekā placebo lietotājiem, bija:

- pneimonija (10,6%; kopējais termins) pētījumā IFM 2005-02;
- plaušu infekcija (9,4% [9,4% pēc uzturošās terapijas sākšanas]) pētījumā CALGB 100104.

Pētījumā IFM 2005-02 blakusparādības, ko lenalidomīda uzturošās terapijas grupā novēroja biežāk nekā placebo lietotājiem, bija neitropēnija (60,8%), bronhīts (47,4%), caureja (38,9%), nazofaringīts (34,8%), muskuļu spazmas (33,4%), leikopēnija (31,7%), astēnija (29,7%), klepus (27,3%), trombocitopēnija (23,5%), gastroenterīts (22,5%) un drudzis (20,5%).

Pētījumā CALGB 100104 blakusparādības, ko lenalidomīda uzturošās terapijas grupā novēroja biežāk nekā placebo lietotājiem, bija neitropēnija (79,0% [71,9% pēc uzturošās terapijas sākšanas]), trombocitopēnija (72,3% [61,6%]), caureja (54,5% [46,4%]), izsitumi (31,7% [25,0%]), augšējo elpceļu infekcija (26,8% [26,8%]), nogurums (22,8% [17,9%]), leikopēnija (22,8% [18,8%]) un anēmija (21,0% [13,8%]).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

Pētījumā SWOG S0777 nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas lenalidomīda kombinācijā ar intravenozi ievadītu bortezomību un deksametazonu lietotājiem tika novērotas biežāk ($\geq 5\%$) nekā lenalidomīda kombinācijā ar deksametazonu lietotājiem, bija:

- hipotensija (6,5%), plaušu infekcija (5,7%), dehidratācija (5,0%).

Nevēlamās blakusparādības, kas lenalidomīda kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu lietotājiem tika novērotas biežāk nekā lenalidomīda kombinācijā ar deksametazonu lietotājiem, bija: nogurums (73,7%), perifēriskā neiropātija (71,8%), trombocitopēnija (57,6%), aizcietējums (56,1%), hipokalciēmija (50,0%).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar mazas devas deksametazonu

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas lenalidomīda kombinācijā ar mazas devas deksametazonu lietotājiem (Rd un Rd18) tika novērotas biežāk ($\geq 5\%$) nekā melfalāna, prednizona un talidomīda lietotājiem (MPT), bija:

- pneimonija (9,8%);
- nieru mazspēja (ieskaitot akūtu) (6,3%).

Blakusparādības, ko Rd un Rd18 novēroja biežāk nekā MPT, bija caureja (45,5%), nogurums (32,8%), muguras sāpes (32,0%), astēnija (28,2%), bezmiegs (27,6%), izsitumi (24,3%), samazināta ēstgriba (23,1%), klepus (22,7%), drudzis (21,4%) un muskuļu spazmas (20,5%).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas biežāk ($\geq 5\%$) melfalāna, prednizona un lenalidomīda, kam sekoja lenalidomīda uzturošā terapija, (MPR+R) lietotājiem vai melfalāna, prednizona un lenalidomīda, kam sekoja placebo, (MPR+p) lietotājiem nekā melfalāna, prednizona un placebo, kam sekoja placebo, (MPp+p) lietotājiem, bija:

- febrila neitropēnija (6,0%);
- anēmija (5,3%).

Blakusparādības, ko lietojot MPR+R un MPR+ p novēroja biežāk nekā MPp+p, bija neitropēnija (83,3%), anēmija (70,7%), trombocitopēnija (70,0%), leikopēnija (38,8%), aizcietējums (34,0%), caureja (33,3%), izsitumi (28,9%), drudzis (27,0%), perifēra tūska (25,0%), klepus (24,0%), samazināta ēstgriba (23,7%) un astēnija (22,0%).

Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju

Divos 3. fāzes placebo kontrolētos pētījumos 353 pacienti ar multiplo mielomu lietoja lenalidomīda/deksametazona kombināciju un 351 lietoja placebo/deksametazona kombināciju.

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas lenalidomīda/deksametazona lietotājiem tika novērotas biežāk nekā placebo/deksametazona kombinācijas lietotājiem, bija:

- venoza trombembolija (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija) (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- 4. pakāpes neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Apvienotajos multiplās mielomas klīniskajos pētījumos (MM-009 un MM-010) nevēlamās blakusparādības, kas lenalidomīda un deksametazona lietotājiem tika novērotas biežāk nekā placebo un deksametazona lietotājiem, bija nogurums (43,9%), neitropēnija (42,2%), aizcietējums (40,5%), caureja (38,5%), muskuļu krampji (33,4%), anēmija (31,4%), trombocitopēnija (21,5%) un izsitumi (21,2%).

Mielodisplastiskie sindromi

Lenalidomīda lietošanas pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem vispārējā drošuma profila pamatā ir dati, kas iegūti kopā par 286 pacientiem vienā 2. fāzes pētījumā un vienā 3. fāzes pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). 2. fāzes pētījumā visi 148 pacienti tika ārstēti ar lenalidomīdu. 3. fāzes pētījuma dubultaklajā posmā 69 pacienti saņēma 5 mg lenalidomīda, 69 pacienti – 10 mg lenalidomīda un 67 pacienti – placebo.

Lielākai daļai nevēlamo blakusparādību bija tendence rasties lenalidomīda terapijas pirmo 16 nedēļu laikā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības ietver:

- venozu trombemboliju (dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija) (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- 3. vai 4. pakāpes neitropēniju, febrilo neitropēniju un 3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas biežāk radās lenalidomīda grupās, salīdzinot ar kontroles grupu, 3. fāzes pētījumā bija neitropēnija (76,8%), trombocitopēnija (46,4%), caureja (34,8%), aizcietējums (19,6%), slikta dūša (19,6%), nieze (25,4%), izsitumi (18,1%), nogurums (18,1%) un muskuļu spazmas (16,7%).

Folikulāra limfoma

Vispārējais lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas drošuma profils pacientiem ar iepriekš ārstētu folikulāru limfomu ir balstīts uz 294 pacientu datiem, kuri iegūti 3. fāzes randomizētā, kontrolētā pētījumā NHL-007. Papildus 4. tabulā ir iekļautas atbalstošā pētījumā NHL-008 novērotās blakusparādības.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kuras pētījumā NHL-007 biežāk novēroja lenalidomīda/rituksimaba grupā (atšķirība bija vismaz 1 procentpunkts), salīdzinot ar placebo/rituksimaba grupu, bija:

- febrila neitropēnija (2,7%);
- plaušu embolija (2,7%);
- pneimonija (2,7%).

Pētījumā NHL-007 visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības lenalidomīda/rituksimaba grupā, salīdzinot ar placebo/rituksimaba grupu (vismaz 2% lielāka izplatība grupu salīdzinājumā), bija neitropēnija (58,2%), caureja (30,8%), leikopēnija (28,8%), aizcietējums (21,9%), klepus (21,9%) un nogurums (21,9%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kurus ārstēja ar lenalidomīdu, uzskaitītas zemāk, saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums tiek definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nākamajā tabulā blakusparādības iekļautas attiecīgajā kategorijā atbilstoši vislielākajam biežumam jebkurā no galvenajiem klīniskajiem pētījumiem.

Kopsavilkums par MM monoterapiju tabulas veidā

Tabulā apkopoti dati, kas iegūti NDMM pētījumos pacientiem, kuriem veikta ASCT un kuri ārstēti ar lenalidomīdu uzturošajā terapijā. Dati netika koriģēti atbilstoši ilgākam terapijas kursam – lenalidomīdu saturošās grupās terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai, salīdzinot ar placebo grupām pivotālos multiplās mielomas pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīda uzturošo terapiju

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Ļoti bieži</u> Pneimonija ^{◊,a} , augšējo elpceļu infekcijas, neitropēniska infekcija, bronhīts [◊] , gripa [◊] , gastroenterīts [◊] , sinusīts, nazofaringīts, rinīts <u>Bieži</u> Infekcija [◊] , urīnceļu infekcija ^{◊,*} , dziļāko elpceļu infekcijas, plaušu infekcija [◊]	<u>Ļoti bieži</u> Pneimonija ^{◊,a} , neitropēniska infekcija <u>Bieži</u> Sepsis ^{◊,b} , bakteriēmija, plaušu infekcija [◊] , bakteriālas dziļāko elpceļu infekcijas, bronhīts [◊] , gripa [◊] , gastroenterīts [◊] , herpes zoster [◊] , infekcija [◊]
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<u>Bieži</u> Mielodisplastiskais sindroms ^{◊,*}	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Neitropēnija ^{^,◊} , febrila neitropēnija ^{^,◊} , trombocitopēnija ^{^,◊} , anēmija, leikopēnija [◊] , limfopēnija	<u>Ļoti bieži</u> Neitropēnija ^{^,◊} , febrila neitropēnija ^{^,◊} , trombocitopēnija ^{^,◊} , anēmija, leikopēnija [◊] , limfopēnija <u>Bieži</u> Pancitopēnija [◊]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Hipokaliēmija	<u>Bieži</u> Hipokaliēmija, dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Parestēzija <u>Bieži</u> Perifēriskā neiropātija ^c	<u>Bieži</u> Galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Plaušu embolija ^{◇,*}	<u>Bieži</u> Dziļo vēnu tromboze ^{^,◇,d}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	<u>Ļoti bieži</u> Klepus <u>Bieži</u> Aizdusa [◇] , rinoreja	<u>Bieži</u> Aizdusa [◇]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, slikta dūša <u>Bieži</u> Vemšana, sāpes vēdera augšdaļā	<u>Bieži</u> Caureja, vemšana, slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Izmainīti aknu funkciju testi	<u>Bieži</u> Izmainīti aknu funkciju testi
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Ļoti bieži</u> Izsitumi, sausa āda	<u>Bieži</u> Izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Ļoti bieži</u> Muskuļu spazmas <u>Bieži</u> Mialģija, sāpes kaulos un muskuļos	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Ļoti bieži</u> Nogurums, astēnija, drudzis	<u>Bieži</u> Nogurums, astēnija

[◇] Blakusparādības, kas klīniskos pētījumos pacientiem ar NDMM, kuriem veikta ASCT, ziņotas kā nopietnas.

* Attiecas tikai uz nopietnām zāļu nevēlamām blakusparādībām.

[^] Skatīt 4.8. apakšpunktu ar atsevišķo blakusparādību aprakstiem.

^a Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „pneimoniya” ietver šādus vēlamos terminus (PT – *preferred term*): bronhopneimoniya, lobāra pneimoniya, *Pneumocystis jiroveci* pneimoniya, pneimoniya, *Kebsiella* pneimoniya, *Legionella* pneimoniya, mikoplazmu pneimoniya, pneimokoku pneimoniya, streptokoku pneimoniya, vīruspneimoniya, plaušu slimības, pneimonīts.

^b Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „sepse” ietver šādus PT: bakteriālā sepse, pneimokoku sepse, septiskais šoks, stafilokoku sepse.

^c Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „perifēras neiropātijas” ietver šādus PT: perifēriskā neiropātija, perifēriskā sensorā neiropātija, polineiropātija.

^d Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „dziļo vēnu tromboze” ietver šādus PT: dziļo vēnu tromboze, tromboze, venozā tromboze.

Kopsavilkums par MM kombinēto terapiju tabulas veidā

Tabulā apkopoti multiplās mielomas pētījumos, kuros izmantoja kombinācijas terapiju, iegūtie dati. Dati netika pielāgoti atbilstoši ilgākam ārstēšanas ilgumam – lenalidomīdu saturošā grupā terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai, salīdzinot ar salīdzinājuma grupām pivotālos multiplās mielomas pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

2. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu, deksametazonu vai melfalānu un prednizonu

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Ļoti bieži</u> Pneimoniya ^{◇,◇◇} , augšējo elpceļu infekcija [◇] , bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportunistiskas infekcijas) [◇] , nazofaringīts, faringīts, bronhīts [◇] , rinīts <u>Bieži</u> Sepse ^{◇,◇◇} , plaušu infekcija ^{◇◇} , urīnceļu infekcija ^{◇◇} , sinusīts [◇]	<u>Bieži</u> Pneimoniya ^{◇,◇◇} , bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportunistiskas infekcijas) [◇] , celulīts [◇] , sepse ^{◇,◇◇} , plaušu infekcija ^{◇◇} , bronhīts [◇] , elpceļu infekcija ^{◇◇} , urīnceļu infekcija ^{◇◇} , infekciozs enterokolīts
Labdabīgi,	<u>Bieži</u>	<u>Bieži</u>

Ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bazālo šūnu vēzis ^{^,◊} , plakanšūnu vēzis ^{^,◊,*}	Akūta mieloleikoze [◊] , mielodisplastiskais sindroms [◊] , ādas plakanšūnu vēzis ^{^,◊,**} <u>Retāk</u> T-šūnu tipa akūta mieloleikoze [◊] , bazālo šūnu vēzis ^{^,◊} , audzēja sabrukšanas sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Neitropēnija ^{^,◊,◊◊} , trombocitopēnija ^{^,◊,◊◊} , anēmija [◊] , hemorāģiski traucējumi [^] , leikopēnijas, limfopēnija <u>Bieži</u> Febrila neitropēnija ^{^,◊} , pancitopēnija [◊] <u>Retāk</u> Hemolīze, autoimūna hemolītiskā anēmija, hemolītiskā anēmija	<u>Ļoti bieži</u> Neitropēnija ^{^,◊,◊◊} , trombocitopēnija ^{^,◊,◊◊} , anēmija [◊] , leikopēnijas, limfopēnija <u>Bieži</u> Febrila neitropēnija ^{^,◊} , pancitopēnija [◊] , hemolītiskā anēmija <u>Retāk</u> Hiperkoagulācija, koagulopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Paaugstināta jutība [^]	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Hipokaliēmija ^{◊,◊◊} , hiperglikēmija, hipoglikēmija, hipokalciēmija [◊] , hiponatriēmija [◊] , dehidratācija ^{◊◊} , samazināta ēstgriba ^{◊◊} , samazināta ķermeņa masa <u>Bieži</u> Hipomagniēmija, hiperurikēmija, hiperkalciēmija ⁺	<u>Bieži</u> Hipokaliēmija ^{◊,◊◊} , hiperglikēmija, hipokalciēmija [◊] , cukura diabēts [◊] , hipofosfatēmija, hiponatriēmija [◊] , hiperurikēmija, podagra, dehidratācija ^{◊◊} , samazināta ēstgriba ^{◊◊} , samazināta ķermeņa masa
Psihiskie traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Depresija, bezmiegs <u>Retāk</u> Dzimumtieksmes zudums	<u>Bieži</u> Depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Perifēriskas neiropātijas ^{◊◊} , parestēzija, reibonis ^{◊◊} , trīce, garšas traucējumi, galvassāpes <u>Bieži</u> Ataksija, līdzsvara traucējumi, sinkope ^{◊◊} , neiralģija, dizestēzija	<u>Ļoti bieži</u> Perifēriskas neiropātijas ^{◊◊} <u>Bieži</u> Cerebrovaskulārs notikums [◊] , reibonis ^{◊◊} , sinkope ^{◊◊} , neiralģija <u>Retāk</u> Intrakraniāls asinsizplūdums [^] , pārejoša išēmiska lēkme, cerebrāla išēmija
Acu bojājumi	<u>Ļoti bieži</u> Kataraktas, neskaidra redze <u>Bieži</u> Samazināts redzes asums	<u>Bieži</u> Katarakta <u>Retāk</u> Aklums

Ausu un labirinta bojājumi	<u>Bieži</u> Kurlums (ieskaitot hipoakūziju), troksnis ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Bieži</u> Priekškambaru mirdzēšana ^{◊,◊◊} , bradikardija <u>Retāk</u> Aritmijas, QT intervāla pagarināšanās, priekškambaru plandīšanās, ventrikulāras ekstrasistoles	<u>Bieži</u> Miokarda infarkts (ieskaitot akūtu) ^{^,◊} , priekškambaru mirdzēšana ^{◊,◊◊} , sastrēguma sirds mazspēja [◊] , tahikardija, sirds mazspēja ^{◊,◊◊} , miokarda išēmija [◊]
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Venoza trombembolija [^] , galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija ^{^,◊,◊◊} , hipotensija ^{◊◊} <u>Bieži</u> Hipertensija, ekhimoze [^]	<u>Loti bieži</u> Venoza trombembolija [^] , galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija ^{^,◊,◊◊} <u>Bieži</u> Vaskulīts, hipotensija ^{◊◊} , hipertensija <u>Retāk</u> Išēmija, perifēra išēmija, intrakraniālā venozā sinusa tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Loti bieži</u> Aizdusa ^{◊,◊◊} , deguna asiņošana [^] , klepus <u>Bieži</u> Disfonija	<u>Bieži</u> Respirators distress [◊] , aizdusa ^{◊,◊◊} , pleirītiskas sāpes ^{◊◊} , hipoksija ^{◊◊}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti bieži</u> Caureja ^{◊,◊◊} , aizcietējums [◊] , sāpes vēderā ^{◊◊} , slikta dūša, vemšana ^{◊◊} , dispepsija, sausa mute, stomatīts <u>Bieži</u> Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot rektālu asiņošana, hemoroidālu asiņošana, peptiskas čūlas asiņošana un smaganu asiņošana) ^{^,◊◊} , disfāģija <u>Retāk</u> Kolīts, <i>caecitis</i>	<u>Bieži</u> Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ^{^,◊,◊◊} , ievās zarnas nosprostošanās ^{◊◊} , caureja ^{◊◊} , aizcietējums [◊] , sāpes vēderā ^{◊◊} , slikta dūša, vemšana ^{◊◊}
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis <u>Bieži</u> Hepatoceļulārs bojājums ^{◊◊} , izmainīti aknu funkciju testi [◊] , hiperbilirubinēmija <u>Retāk</u> Aknu mazspēja [^]	<u>Bieži</u> Holestāze [◊] , hepatotoksicitāte, hepatocelulārs bojājums ^{◊◊} , paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, izmainīti aknu funkciju testi [◊] <u>Retāk</u> Aknu mazspēja [^]

Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Loti bieži</u> Izsitumi ^{oo} , nieze <u>Bieži</u> Nātrene, hiperhidroze, sausa āda, ādas hiperpigmentācija, ekzēma, eritēma <u>Retāk</u> Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem ^{oo} , ādas krāsas izmaiņas, fotosensitivitātes reakcija	<u>Bieži</u> Izsitumi ^{oo} <u>Retāk</u> Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem ^{oo}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Muskuļu vājums ^{oo} , muskuļu spazmas, sāpes kaulos ^o , sāpes un diskomforta sajūta skeleta muskuļos un saistaudos (tajā skaitā muguras sāpes ^{oo}), sāpes ekstremitātēs, mialģija, artralģija ^o <u>Bieži</u> Locītavu pietūkums	<u>Bieži</u> Locītavu pietūkums ^{oo} , sāpes kaulos ^o , skeleta-muskuļu un saistaudu sāpes (tajā skaitā muguras sāpes ^{oo}) <u>Retāk</u> Locītavu pietūkums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Nieru mazspēja (ieskaitot akūtu) ^{oo} <u>Bieži</u> Hematūrija [^] , urīna retence, urīna nesaturēšana <u>Retāk</u> Iegūts Fankoni sindroms	<u>Retāk</u> Nieru tubulāra nekroze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<u>Bieži</u> Erektīlā disfunkcija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<u>Loti bieži</u> Nogurums ^{oo} , tūska (ieskaitot perifēru tūsku), drudzis ^{oo} , astēnija, gripai līdzīgas slimības sindroms (ieskaitot drudzi, klepu, mialģiju, sāpes kaulos un muskuļos, galvassāpes un drebuļus) <u>Bieži</u> Sāpes krūtīs ^{oo} , letarģija	<u>Loti bieži</u> Nogurums ^{oo} <u>Bieži</u> Perifēra tūska, drudzis ^{oo} , astēnija
Izmeklējumi	<u>Loti bieži</u> Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs <u>Bieži</u> Paaugstināts c-reaktīvā olbaltuma līmenis	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	<u>Bieži</u> Kritieni, sasitumi [^]	

^{oo} Blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos tika ziņotas kā nopietnas NDMM pacientiem, kuri bija lietojuši lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu.

[^] Skatīt 4.8. apakšpunktu ar atsevišķo blakusparādību aprakstu.

^o Blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos tika ziņotas kā nopietnas multiplās mielomas pacientiem, kuri tika ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu vai ar melfalānu un prednizonu.

+ Attiecas tikai uz nopietnām zāļu blakusparādībām.

* Ādas plakanšūnu vēzis klīniskajos pētījumos tika ziņots iepriekš ārstētiem mielomas pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu/deksametazonu, salīdzinot ar kontroles grupu.
 ** Ādas plakanšūnu vēzis klīniskajā pētījumā tika ziņots pirmo reizi diagnosticētas mielomas pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu/deksametazonu, salīdzinot ar kontroles grupu.

Kopsavilkums par monoterapiju tabulas veidā

Nākamajās tabulās apkopoti dati, kas iegūti galveno mielodisplastisko sindromu monoterapijas pētījumu laikā.

3. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar mielodisplastiskajiem sindromiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu#

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Loti bieži</u> Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) [◊]	<u>Loti bieži</u> Pneimonija [◊] <u>Bieži</u> Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) [◊] , bronhīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Trombocitopēnija ^{^,◊} , neitropēnija ^{^,◊} , leikopēnija	<u>Loti bieži</u> Trombocitopēnija ^{^,◊} , neitropēnija ^{^,◊} , leikopēnija <u>Bieži</u> Febrila neitropēnija ^{^,◊}
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Loti bieži</u> Samazināta ēstgriba <u>Bieži</u> Dzelzs pārslodze, samazināta ķermeņa masa	<u>Bieži</u> Hiperglikēmija [◊] , samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi		<u>Bieži</u> Garastāvokļa izmaiņas ^{◊,~}
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Reibonis, galvassāpes <u>Bieži</u> Parestēzija	
Sirds funkcijas traucējumi		<u>Bieži</u> Akūts miokarda infarkts ^{^,◊} , priekškambaru mirdzēšana [◊] , sirds mazspēja [◊]
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Hipertensija, hematoma	<u>Bieži</u> Venoza trombembolija, galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija ^{^,◊}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Loti bieži</u> Deguna asiņošana [^]	

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti bieži</u> Caureja [◊] , sāpes vēderā (ieskaitot augšējo daļu), slikta dūša, vemšana, aizcietējums <u>Bieži</u> Sausa mute, dispepsija	<u>Bieži</u> Caureja [◊] , slikta dūša, zobu sāpes
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Izmainīti aknu funkciju testi	<u>Bieži</u> Izmainīti aknu funkciju testi
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Loti bieži</u> Izsitumi, sausa āda, nieze	<u>Bieži</u> Izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Muskuļu spazmas, sāpes muskuļos un kaulos (ieskaitot muguras sāpes [◊] un sāpes ekstremitātēs), artralģija, mialģija	<u>Bieži</u> Muguras sāpes [◊]
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		<u>Bieži</u> Nieru mazspēja [◊]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<u>Loti bieži</u> Nogurums, perifēriska tūska, gripai līdzīgas slimības sindroms (ieskaitot drudzi, klepu, faringītu, mialģiju, sāpes muskuļos un kaulos, galvassāpes)	<u>Bieži</u> Drudzis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		<u>Bieži</u> Kritieni

[^] Skatīt 4.8. apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

[◊] Blakusparādības, par kurām mielodisplastisko sindromu klīniskajos pētījumos ziņota kā par nopietnām.

~ Garastāvokļa izmaiņas mielodisplastisko sindromu 3. fāzes pētījumā ziņotas kā bieža nopietna blakusparādība; tā netika ziņota kā 3. vai 4. pakāpes blakusparādība.

Algoritms, ko piemēroja blakusparādību iekļaušanai zāļu aprakstā: visas 3. fāzes pētījuma algoritmam atbilstošās blakusparādības ir iekļautas ES zāļu aprakstā. 2. fāzes pētījuma algoritmam atbilstošo blakusparādību biežums tika pārbaudīts papildus, un, ja šīs blakusparādības 2. fāzes pētījumā bija sastopamas biežāk nekā 3. fāzes pētījumā, tās tika iekļautas ES zāļu aprakstā, biežumu norādot atbilstoši 2. fāzes pētījumā novērotajam.

Mielodisplastiskiem sindromiem piemērotais algoritms:

- mielodisplastisko sindromu 3. fāzes pētījums (dubultakla drošuma populācija, atšķirība starp lenalidomīda 5/10 mg devu un placebo pēc sākotnējās devas režīma vismaz 2 pacientiem):
 - o visas terapijas izraisītās blakusparādības $\geq 5\%$ pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 2% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un placebo grupu;
 - o visas terapijas izraisītās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības 1% pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 1% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un placebo grupu;
 - o visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības 1% pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 1% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un placebo grupu;
- mielodisplastisko sindromu 2. fāzes pētījums:
 - o visas terapijas izraisītās blakusparādības $\geq 5\%$ pacientu, kuri saņēma lenalidomīda terapiju.
 - o visas terapijas izraisītās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības 1% pacientu, kuri saņēma lenalidomīda terapiju.
 - o visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības 1% pacientu, kuri saņēma lenalidomīda terapiju.

Kopsavilkums par kombinēto terapiju FL gadījumā tabulas veidā

Tālākā tabula ir izveidota, izmantojot pamatpētījumos (NHL-007 un NHL-008) iegūtos datus, kuros lietoja lenalidomīda un rituksimaba kombinēto terapiju pacientiem ar folikulāru limfomu.

4. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar folikulāru limfomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar rituksimabu

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Loti bieži</u> Augšējo elpceļu infekcija <u>Bieži</u> Pneimonija [◊] , gripa, bronhīts, sinusīts, urīnceļu infekcija	<u>Bieži</u> Pneimonija [◊] , sepse [◊] , plaušu infekcija, bronhīts, gastroenterīts, sinusīts, urīnceļu infekcija, celulīts [◊]

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<u>Loti bieži</u> Audzēja uzliesmojums [^] <u>Bieži</u> Ādas plakanšūnu vēzis ^{◊,^,+}	<u>Bieži</u> Bazālo šūnu vēzis ^{^,◊}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija ^{^,◊} , anēmija [◊] , trombocitopēnija [^] , leukopēnija ^{**} limfopēnija ^{***}	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija ^{^,◊} <u>Bieži</u> Anēmija [◊] , trombocitopēnija [^] , febrila neitropēnija [◊] , pancitopēnija, leukopēnija ^{**} , limfopēnija ^{***}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Loti bieži</u> Samazināta ēstgriba, hipokalēmija <u>Bieži</u> Hipofosfatēmija, dehidratācija	<u>Bieži</u> Dehidratācija, hiperkalciēmija [◊] , hipokalēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija
Psihiskie traucējumi	<u>Bieži</u> Depresija, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Galvassāpes, reibonis <u>Bieži</u> Perifēra sensoriska neiropātija, garšas traucējumi	<u>Bieži</u> Ģībonis
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Retāk</u> Aritmija [◊]	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Hipotensija	<u>Bieži</u> Plaušu embolija ^{^,◊} , hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Loti bieži</u> Aizdusa [◊] , klepus <u>Bieži</u> Orofaringeālas sāpes, disfonija	<u>Bieži</u> Aizdusa [◊]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti bieži</u> Sāpes vēderā [◊] , caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana, dispepsija <u>Bieži</u> Sāpes vēdera augšdaļā, stomatīts, sausa mute	<u>Bieži</u> Sāpes vēderā [◊] , caureja, aizcietējums, stomatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Loti bieži</u> Izsitumi [*] , nieze <u>Bieži</u> Sausa āda, svīšana naktī, eritēma	<u>Bieži</u> Izsitumi [*] , nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Muskuļu spazmas, muguras sāpes, artralģija <u>Bieži</u> Sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums, muskuļu un skeleta sāpes, mialģija, sāpes kaklā	<u>Bieži</u> Muskuļu vājums, sāpes kaklā

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Bieži Akūts nieru bojājums [◇]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<u>Loti bieži</u> Drudzis, nogurums, bezspēks, perifēra tūska <u>Bieži</u> Nespēks, drebuļi	<u>Bieži</u> Nogurums, bezspēks
Izmeklējumi	<u>Loti bieži</u> Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis <u>Bieži</u> Ķermeņa masas samazināšanās, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	

[^] Skatīt 4.8. apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

Folikulārai limfomai piemērotais algoritms:

Kontrolēts 3. fāzes pētījums:

- NHL-007 nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās blakusparādības ar $\geq 5,0\%$ pacientu lenalidomīda/rituksimaba grupā un vismaz $2,0\%$ lielāks biežums (%) lenalidomīda grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (drošuma populācija);
- NHL-007 3./4. pak. nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības ar vismaz $1,0\%$ pacientu lenalidomīda/rituksimaba grupā un vismaz $1,0\%$ lielāks biežums lenalidomīda grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (drošuma populācija);
- NHL-007 nopietnas blakusparādības – visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības vismaz $1,0\%$ pacientu lenalidomīda/rituksimaba grupā un vismaz $1,0\%$ lielāks biežums lenalidomīda/rituksimaba grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (drošuma populācija)

FL vienas terapijas grupas 3. fāzes pētījums:

- NHL-008 nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās blakusparādības $\geq 5,0\%$ pacientu;
- NHL-008 3./4. pak. nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās 3./4. pakāpes blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 1,0\%$ pacientu;
- NHL-008 nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 1,0\%$ pacientu.

[◇] Blakusparādības, par kurām folikulāras limfomas klīniskajos pētījumos ziņots kā par nopietnām.

+ Attiecināms tikai uz nopietnām nevēlamām zāļu reakcijām.

* Izsitumi ietver PT izsitumus un makulopapulozus izsitumus.

** Leikopēnija ietver PT leikopēniju un samazinātu balto asinsšūnu skaitu.

*** Limfopēnija ietver PT limfopēniju un samazinātu limfocītu skaitu.

Kopsavilkums par nevēlamām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā tabulas veidā

Papildus nevēlamajām blakusparādībām, kas tika identificētas galvenajos klīniskajos pētījumos, tabula zemāk tekstā ir izveidota, izmantojot pēcreģistrācijas datus.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām pēcreģistrācijas periodā ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu

Orgānu sistēmu klase/vēlamais termiņš	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Nav zināmi</u> Vīrusu infekciju, tostarp <i>herpes zoster</i> un B hepatīta vīrusa, reaktivācija	<u>Nav zināmi</u> Vīrusu infekciju, tostarp <i>herpes zoster</i> un B hepatīta vīrusa, reaktivācija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		<u>Reti</u> Audzēja sabrukšanas sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Nav zināmi</u> Iegūta hemofīlija	

Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Reti</u> Anafilaktiska reakcija^ <u>Nav zināmi</u> Norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas reakcija	<u>Reti</u> Anafilaktiska reakcija^
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Bieži</u> Hipotireoze	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	<u>Retāk</u> Plaušu hipertensija	<u>Reti</u> Plaušu hipertensija <u>Nav zināmi</u> Intersticiāla pneimonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		<u>Nav zināmi</u> Pankreatīts, perforācija kuņģa-zarnu traktā (ieskaitot divertikulu, zarnu un resnās zarnas perforācijas)^
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Nav zināmi</u> Akūta aknu mazspēja^, toksisks hepatīts^, citolītisks hepatīts^, holestātisks hepatīts^, jaukts citolītisks/holestātisks hepatīts^	<u>Nav zināmi</u> Akūta aknu mazspēja^, toksisks hepatīts^
Ādas un zemādas audu bojājumi		<u>Retāk</u> Angioedēma <u>Reti</u> Stīvensa-Džonsona sindroms^, toksiskā epidermas nekrolīze ^ <u>Nav zināmi</u> Leikocitoklastisks vaskulīts, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem^

^Skatīt 4.8. apakšpunktu ar atsevišķo blakusparādību aprakstu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Teratogenitāte

Lenalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Pērtiķiem lenalidomīds izraisīja malformācijas, kas līdzīgas tām, kas aprakstītas talidomīda gadījumā (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Ja lenalidomīdu lieto grūtniecības laikā, paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem.

Neitropēnija un trombocitopēnija

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem veikta ASCT un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu uzturošajā terapijā

Lenalidomīda uzturošā terapija pēc ASCT ir saistīta ar biežāku 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību, salīdzinot ar placebo uzturošo terapiju (attiecīgi 32,1% un 26,7% [16,1% un 1,8% pēc uzturošās terapijas sākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 16,4% un 0,7% pētījumā IFM 2005-02). Par terapijas izraisītām blakusparādībām – neitropēniju, kuras dēļ pārtrauca lenalidomīda lietošanu, ziņots attiecīgi 2,2% pacientu pētījumā CALGB 100104 un 2,4% pacientu pētījumā IFM 2005-02. Abos pētījumos par 4. pakāpes febrilu neitropēniju lenalidomīda uzturošās terapijas grupās, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupām, ziņots līdzīgi bieži (attiecīgi 0,4% un 0,5% [0,4% un 0,5% pēc uzturošās terapijas sākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 0,3% un 0% pētījumā IFM 2005-02).

Lenalidomīda uzturošā terapija pēc ASCT ir saistīta ar biežāku 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību, salīdzinot ar placebo uzturošo terapiju (attiecīgi 37,5% un 30,3% pētījumā CALGB 100104 un 13,0% un 2,9% pētījumā IFM 2005-02).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

4. pakāpes neitropēniju RVd grupā novēroja retāk nekā Rd salīdzināmo zāļu grupā (2,7%, salīdzinot ar 5,9%) SWOG S0777 pētījumā. Par 4. pakāpes febrilu neitropēniju RVd grupā salīdzinājumā ar Rd grupu ziņots līdzīgi bieži (0,0%, salīdzinot ar 0,4%).

3. vai 4. pakāpes trombocitopēniju RVd grupā novēroja biežāk nekā Rd salīdzināmo zāļu grupā (17,2%, salīdzinot ar 9,4%).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu

Lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar retāku 4. pakāpes neitropēniju (8,5% Rd un Rd18), salīdzinot ar MPT (15%). 4. pakāpes febrilu neitropēniju novēroja reti (0,6% Rd un Rd18, salīdzinot ar 0,7% MPT).

Lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar retāku 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju (8,1% Rd un Rd18), salīdzinot ar MPT (11,1%).

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

Lenalidomīda kombinācija ar melfalānu un prednizonu pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar biežāku 4. pakāpes neitropēniju (34,1% MPR+R/MPR+p), salīdzinot ar MPp+p (7,8%). Biežāk tika novērota 4. pakāpes febrilā neitropēnija (1,7% MPR+R/MPR+p, salīdzinot ar 0,0% MPp+p).

Lenalidomīda kombinācija ar melfalānu un prednizonu pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar biežāku 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju (40,4% MPR+R/MPR+p), salīdzinot ar MPp+p (13,7%).

Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju

Lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar lielāku 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (5,1% ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,6% ar placebo/deksametazonu ārstētu pacientu). 4. pakāpes febrilās neitropēnijas epizodes novērotas reti (0,6% ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,0% ar placebo/deksametazonu ārstētu pacientu).

Lenalidomīda kombinācija ar deksametazonu multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību (attiecīgi 9,9% un 1,4% ar lenalidomīdu/deksametazonu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 2,3% un 0,0% ar placebo/deksametazonu ārstētiem pacientiem).

Pacienti ar mielodisplastiskiem sindromiem

Lenalidomīds pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem ir saistīts ar biežāku 3. vai 4. pakāpes neitropēniju (3. fāzes pētījumā 74,6% ar lenalidomīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 14,9% pacientu, kuri saņēma placebo). 3. vai 4. pakāpes febrilās neitropēnijas epizodes novēroja 2,2% pacientu, kuri saņēma lenalidomīdu, salīdzinot ar 0,0% pacientu, kuri saņēma placebo. Lenalidomīds ir saistīts ar biežāku 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību (3. fāzes pētījumā 37% ar lenalidomīdu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo).

Pacienti ar folikulāru limfomu

Ārstēšana ar lenalidomīda un rituksimaba kombināciju folikulāras limfomas gadījumā ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (50,7% pacientu, kuri ārstēti ar

lenalidomīdu/rituksimabu, salīdzinot ar 12,2% pacientu, kuri saņēma placebo/rituksimabu). Visi 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas gadījumi tika novērsti, pārtraucot lietošanu, samazinot devu un/vai nodrošinot augšanas faktoru atbalstterapiju. Turklāt febrila neitropēnija tika novērota reti (2,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar lenalidomīdu/rituksimabu, salīdzinot ar 0,7% pacientu, kuri saņēma placebo/rituksimabu).

Lenalidomīda kombinācija ar rituksimabu ir saistīta arī ar lielāku 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību (1,4% ar lenalidomīdu/rituksimabu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0% ar placebo/rituksimabu ārstētu pacientu).

Venoza trombembolija

Paaugstināts dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) risks ir saistīts ar lenalidomīda lietošanu kombinācijā ar deksametazonu pacientiem ar multiplo mielomu, bet zemāks tas ir pacientiem, kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, vai pacientiem ar multiplo mielomu un mielodisplastiskiem sindromiem, kuri tiek ārstēti ar lenalidomīda monoterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar eritropoēzes līdzekļiem vai iepriekšēji DVT gadījumi anamnēzē arī var paaugstināt trombozes risku šiem pacientiem.

Miokarda infarkts

Ziņots par miokarda infarktu pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, īpaši pacientiem ar zināmiem riska faktoriem.

Hemorāģiski traucējumi

Hemorāģiski traucējumi ir uzskaitīti vairāku orgānu sistēmu grupās: asins un limfātiskās sistēmas traucējumi; nervu sistēmas traucējumi (intrakraniāla asiņošana); elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības (deguna asiņošana); kuņģa-zarnu trakta traucējumi (smaganu asiņošana, hemoroīdu asiņošana, rektāla asiņošana); nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi (hematūrija); traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas (sasitumi), un asinsvadu sistēmas traucējumi (asinsizplūdumi).

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Pēc lenalidomīda lietošanas ziņots par alerģisku reakciju, tostarp angioedēmas, anafilaktiskas reakcijas, un smagu ādas reakciju, tostarp SJS, TEN un DRESS, gadījumiem. Literatūrā aprakstītas iespējamās krusteniskās reakcijas starp lenalidomīdu un talidomīdu. Pacienti, kuriem agrāk, lietojot talidomīdu, ir attīstījušies smagi izsitumi, lenalidomīdu lietot nedrīkst (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Otrs primārs laundabīgs audzējs

Klīniskajos pētījumos ar lenalidomīdu/deksametazonu iepriekš ārstētiem mielomas pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu, galvenokārt bija bazālo šūnu vai plakanšūnu ādas vēzis.

Akūta mieloleikoze

Multiplā mieloma

Klīniskajos pētījumos pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem, kurus ārstēja ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu vai tieši pēc LDM/ASCT, novēroti AML gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šāda gadījumu skaita palielināšanās netika novērota klīniskajos pētījumos pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu, salīdzinot ar talidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu.

Mielodisplastiskie sindromi

Sākuma mainīgie parametri, ieskaitot kompleksu citoģenētiku un TP53 mutāciju, ir saistīti ar progresēšanu līdz AML pacientiem, kuriem nepieciešama asins pārliešana un kuriem ir (5q) del. patoloģija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā kumulatīvais risks bija 13,8% pacientiem ar atsevišķu (5q) del. patoloģiju, salīdzinot ar 17,3% pacientiem ar (5q) del. un vienu papildu citoģenētisku patoloģiju un 38,6% pacientiem ar kompleksu kariotipu.

Lenalidomīda klīniskajā pētījumā par mielodisplastiskiem sindromiem *post hoc* analizē novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā rādītājs bija 27,5% pacientiem ar IHĶ p53 pozitivitāti un 3,6%

pacientiem ar IHĶ p53 negativitāti ($p = 0,0038$). Pacientiem ar IHĶ p53 pozitivitāti mazāku progresēšanas līdzi AML rādītāju novēroja starp pacientiem, kuri sasniedza atbildes reakciju, kad asins pārliešana vairs nebija nepieciešama (TI – *transfusion independence*) (11,1%), salīdzinot ar tiem, kuriem šādu atbildes reakcijas nebija (34,8%).

Aknu darbības traucējumi

Ir ziņots par šādiem pēcreģistrācijas periodā novērotām blakusparādībām (biežums nav zināms): akūta aknu mazspēja un holestāze (abas ar potenciāli letālu iznākumu), toksisks hepatīts, citolītisks hepatīts, jaukts citolītisks/holestātisks hepatīts.

Rabdomiolīze

Novēroti reti rabdomiolīzes gadījumi, daži no tiem – lietojot lenalidomīdu vienlaicīgi ar statīnu.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ziņots par hipotireozes un hipertireozes gadījumiem (skatīt sadaļu „Vairogdziedzera darbības traucējumi” 4.4. apakšpunktā).

Audzēja uzliesmojuma reakcija un audzēja sabrukšanas sindroms

Pētījumā NHL-007 par AUR tika ziņots 19/146 (13,0%) pacientu lenalidomīda/rituksimaba grupā, salīdzinot ar 1/148 (0,7%) pacientu placebo/rituksimaba grupā. Lielākā daļa AUR gadījumu (18 no 19), par kuriem tika ziņots lenalidomīda/rituksimaba grupā, radās pirmajos divos terapijas ciklos. Vienam no lenalidomīda/rituksimaba grupas FL pacientiem radās 3. pakāpes AUR, savukārt neviens šāds gadījums netika reģistrēts placebo/rituksimaba grupā. Pētījumā NHL-008 7/177 (4,0%) FL pacientiem radās AUR (3 ziņojumi par 1. pakāpes un 4 ziņojumi par 2. pakāpes reakciju), savukārt 1 ziņojums tika uzskatīts par nopietnu gadījumu. Pētījumā NHL-007 ASS radās 2 FL pacientiem (1,4%) lenalidomīda/rituksimaba grupā, savukārt šādi gadījumi netika reģistrēti placebo/rituksimaba grupā FL pacientiem; nevienam no pacientiem netika reģistrēts 3. vai 4. pakāpes notikums. Pētījumā NHL-008 ASS tika reģistrēts 1 FL pacientam (0,6%). Šis gadījums tika identificēts kā nopietna 3. pakāpes nevēlama blakusparādība. Pētījumā NHL-007 nevienam no pacientiem nebija nepieciešams pārtraukt lenalidomīda/rituksimaba ārstēšanu AUR vai ASS dēļ.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Ārstēšanas laikā ar lenalidomīdu ir saņemti ziņojumi par perforācijām kuņģa-zarnu traktā. Perforācijas kuņģa-zarnu traktā var izraisīt septiskas komplikācijas un var būt saistītas ar letālu iznākumu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas pieredzes lenalidomīda pārdozēšanas ārstēšanā pacientiem nav, kaut arī devas noteikšanas pētījumos daži pacienti saņēma līdz 150 mg, bet vienas devas pētījumos daži pacienti saņēma līdz 400 mg. Devu ierobežojošā toksicitāte šajos pētījumos pamatā bija hematoloģiska. Pārdozēšanas gadījumā ieteicama uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnsupresanti. ATĶ kods: L04AX04.

Darbības mehānisms

Lenalidomīds tieši piesaistās cereblonam, kas ir sastāvdaļa kulīna gredzena E3 ubikvitīna ligāzes enzīmu kompleksā, kas ietver DDB1 proteīnu 1 (DDB1), kas piesaistās dezoksiribonukleīnskābes (DNS) bojājumiem, kulīnu 4 (CUL4) un kulīnu regulatoru 1 (Roc1). Hematopoētiskās šūnās ar cereblonu sasaistītais lenalidomīds piesaista substrāta proteīnus Aiolos un Ikaros limfoīdos transkripcijas faktoros, izraisot to ubikvitinēšanu un sekojošu degradāciju, kā rezultāts ir tieši citotoksiski un imūnmodulējoši efekti.

Precīzāk, lenalidomīds inhibē noteiktu hematopoētisko audzēja šūnu proliferāciju (iekļaujot MM plazmas audzēja šūnas, folikulāras limfomas audzēja šūnas un šūnas ar delēcijām 5. hromosomā), uzlabo T šūnu un dabīgo galētājšūnu (*natural killer*, NK) mediēto imunitāti un palielina NK, T un NK T šūnu skaitu. Pierādīts, ka MDS (5q) del. gadījumā lenalidomīds selektīvi nomāc patoloģisko klonu, paaugstinot (5q) del. šūnu apoptozi.

Lenalidomīda un rituksimaba kombinācija palielina ADCC un tiešo audzēja apoptozi folikulāras limfomas šūnās.

Lenalidomīda darbības mehānisms ietver arī papildu darbības, tādas kā pretaudzēju, antiangiogēnas, proeritropoētiskas un imūnmodulējošas īpašības. Lenalidomīds inhibē angiogēnēzi, bloķējot endotēlija šūnu migrāciju un pieķeršanos, kā arī mikroasinsvadu veidošanos, palielina augļa hemoglobīna ražošanu no CD34+ asinsrades cilmes šūnām, un inhibē pretiekaisuma citokīnu ražošanu (piem., TNF- α un IL-6) no monocītiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lenalidomīda efektivitāte un drošums tika novērtēts sešos 3. fāzes pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pētījumos, divos 3. fāzes recidivējušas, refraktāras multiplās mielomas pētījumos, vienā 3. fāzes pētījumā un vienā 2. fāzes mielodisplastisko sindromu pētījumā, un vienā 3. fāzes un vienā 3.b fāzes iNHL pētījumā, kā aprakstīts zemāk.

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma

Lenalidomīda uzturošā terapija pacientiem, kuriem veikta ASCT

Lenalidomīda uzturošās terapijas efektivitāte un drošums tika novērtēts divos 3. fāzes daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, 2 grupu, paralēlu grupu, ar placebo kontrolētos pētījumos: CALGB 100104 un IFM 2005-02.

CALGB 100104

Dalībai pētījumā piemēroti bija pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu MM, kurai nepieciešama ārstēšana un iepriekš pēc sākotnējās ārstēšanas nav bijusi progresēšana.

90–100 dienu laikā pēc ASCT pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu lenalidomīda vai placebo uzturošo terapiju. Uzturošā deva bija 10 mg reizi dienā no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos (ja nebija devu ierobežojošas toksicitātes, pēc 3 mēnešiem devu palielināja līdz 15 mg reizi dienā), un ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) no randomizēšanas brīža līdz slimības progresēšanai vai nāves konstatēšanai atkarībā no tā, kas norisinājās agrāk; pētījuma mērķa kritērijs nebija kopējās dzīvildzes datu iegūšana. Kopā tika randomizēti 460 pacienti: 231 pacients lenalidomīda grupā un 229 pacienti placebo grupā. Demogrāfiskie un ar slimību saistītie rādītāji bija līdzsvaroti abās grupās.

Kad tika pārsniegts iepriekš iepļānotās PFS starpposmu analīzes sliekšnis, saskaņā ar datu uzraudzības komitejas ieteikumiem pētījuma maskēšana tika atcelta. Pēc maskēšanas atcelšanas placebo grupā esošie pacienti varēja pāriet uz lenalidomīda grupu pirms slimības progresēšanas.

PFS rezultāti maskēšanas atcelšanas brīdī pēc iepriekš iepļānotās starpposmu analīzes, kas veikta, izmantojot 2009. gada 17. decembrī apkopotos datus (15,5 mēnešu novērošanas dati), norādīja, ka lenalidomīds par 62% samazināja slimības progresēšanas vai nāves risku ($HR = 0,38$; 95% TI 0,27,

0,54; $p < 0,001$). Mediānā kopējā PFS bija 33,9 mēneši (95% TI NE, NE) lenalidomīda grupā un 19,0 mēneši (95% TI 16,2, 25,6) placebo grupā.

PFS ieguvums tika novērots gan pacientu apakšgrupā ar pilnīgu atbildes reakciju, gan pacientu apakšgrupā, kas nav sasnieguši pilnīgu atbildes reakciju.

Pētījuma rezultāti, izmantojot 2016. gada februārī apkopotos datus, norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

	Lenalidomīds (N = 231)	Placebo (N = 229)
Pētnieka novērtētā PFS		
Mediānais ^a PFS ilgums, mēnešos (95% TI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% TI] ^c ; p-vērtība ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Mediānais ^a PFS2 ilgums, mēnešos (95% TI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% TI] ^c ; p-vērtība ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Kopējā dzīvildze		
Mediānais ^a OS ilgums, mēnešos (95% TI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
8 gadu dzīvildzes rādītājs, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; p-vērtība ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Novērošana		
Mediāna ^f (min, maks.), mēneši: visi dzīvie pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

TI = ticamības intervāls; HR = riska attiecība; maks. = maksimālais; min. = minimālais; NE = nav novērtējams; OS = kopējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

^a Mediānu pamato Kaplana–Meijera aprēķins.

^b Mediānas 95% TI.

^c Pamato Koksas regresijas modelis, kurā salīdzinātas riska funkcijas, kas saistītas ar norādītajām terapijas grupām.

^d p-vērtību pamato norādīto terapijas grupu Kaplana–Meijera līkņu atšķirību nestratificētais *log-rank* tests.

^e Pētnieciskais mērķa kritērijs (PFS2). Lenalidomīds, ko saņēma tie pacienti placebo grupā, kuri pārsniedza sliekšni pirms slimības progresēšanas pētījuma maskēšanas atcelšanas brīdī, netika uzskatīts par otrās robežas terapiju.

^f Mediānais novērošanas ilgums pēc ASCT visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem.

Dati apkopoti 2009. gada 17. decembrī un 2016. gada 1. februārī.

IFM 2005-02

Dalībai pētījumā piemēroti bija pacienti, kuri diagnozes noteikšanas brīdī bija < 65 gadus veci un kuriem veikta ASCT un asinsrades atjaunošanās laikā panākta vismaz stabila slimības gaitas atbildes reakcija. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu lenalidomīda vai placebo uzturošo terapiju (10 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos, pēc 3 mēnešiem devu palielinot līdz 15 mg vienu reizi dienā, ja neradās devu ierobežojoša toksicitāte); pēc tam tika turpināts ar lenalidomīda konsolidēšanas 2 kursiem (25 mg/dienā, no 1. līdz 21. dienai 28 dienu ciklā). Ārstēšana bija jāturpina līdz slimības progresēšanai.

Primārais mērķa kritērijs bija PFS, kas definēta no randomizēšanas brīža līdz slimības progresēšanai vai nāves konstatēšanai atkarībā no tā, kas norisinājās agrāk; pētījuma mērķa kritērijs nebija kopējās dzīvildzes datu iegūšana. Kopā tika randomizēti 614 pacienti: 307 pacienti lenalidomīda grupā un 307 pacienti placebo grupā.

Kad tika pārsniegts iepriekš ieplānotās PFS starpposmu analīzes sliekšnis, saskaņā ar datu uzraudzības komitejas ieteikumiem pētījuma maskēšana tika atcelta. Pēc maskēšanas atcelšanas placebo grupā esošie pacienti netika pārvesti uz lenalidomīda terapiju pirms slimības progresēšanas. Lenalidomīda grupas darbība tika pārtraukta kā proaktīvs drošuma pasākums pēc tam, kad tika novērota SPM nelīdzsvarotība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

PFS rezultāti maskēšanas atcelšanas brīdī pēc iepriekš ieplānotās starpposmu analīzes, kas veikta, izmantojot 2010. gada 7. jūlijā apkopotos datus (31,4 mēnešu novērošanas dati), norādīja, ka lenalidomīds par 48% samazināja slimības progresēšanas vai nāves risku (HR = 0,52; 95% TI 0,41; 0,66; $p < 0,001$). Mediānā kopējā PFS bija 40,1 mēneši (95% TI 35,7; 42,4) lenalidomīda grupā un 22,8 mēneši (95% TI 20,7; 27,4) placebo grupā.

PFS ieguvums bija mazāks apakšgrupā ar pacientiem ar pilnīgu atbildes reakciju nekā apakšgrupā ar pacientiem, kas nesasniedza pilnīgu atbildes reakciju.

Pētījuma jaunākās PFS analīzes rezultāti, izmantojot 2016. gada 1. februārī apkopotos datus (96,7 mēnešu novērošanas dati), joprojām liecina par PFS uzlabošanu: HR = 0,57 (95% TI 0,47; 0,68; p < 0,001). Mediānā kopējā PFS bija 44,4 mēneši (39,6; 52,0) lenalidomīda grupā un 23,8 mēneši (95% TI 21,2; 27,3) placebo grupā. PFS2 datus novērotā HR bija 0,80 (95% TI 0,66; 0,98; p = 0,026) lenalidomīda grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Mediānā kopējā PFS2 bija 69,9 mēneši (95% TI 58,1; 80,0) lenalidomīda grupā un 58,4 mēneši (95% TI 51,1; 65,0) placebo grupā. OS datus novērotā HR bija 0,90 (95% TI 0,72; 1,13; p = 0,355) lenalidomīda grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Mediānais kopējais dzīvildzes laiks bija 105,9 mēneši (95% TI 88,8; NE) lenalidomīda grupā un 88,1 mēneši (95% TI 80,7; 108,4) placebo grupā.

Lenalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu pacientiem, kuriem nav piemērota cilmes šūnu transplantācija

Pētījumā SWOG S0777 novērtēja bortezomība pievienošanu pamatārstēšanai ar lenalidomīdu un deksametazonu kā sākotnējo ārstēšanu, pēc tam nepārtraukti lietojot Rd līdz slimības progresēšanai pacientiem ar iepriekš neārstētu multiplo mielomu, kuri nebija piemēroti transplantācijai vai kuri bija piemēroti transplantācijai, bet kuriem nebija paredzēta tūlītēja transplantācija.

Pacienti lenalidomīda, bortezomība un deksametazona (RVd) grupā saņēma lenalidomīdu 25 mg/dienā iekšķīgi atkārtotu 21 dienas ciklu 1.–14. dienā, intravenozi bortezomību 1,3 mg/m² 1., 4., 8. un 11. dienā un deksametazonu 20 mg/dienā iekšķīgi 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā astoņus 21 dienas ciklus (24 nedēļas). Pacienti lenalidomīda un deksametazona (Rd) grupā saņēma lenalidomīdu 25 mg/dienā iekšķīgi atkārtotu 28 dienu ciklu 1.–21. dienā un deksametazonu 40 mg/dienā iekšķīgi 1., 8., 15. un 22. dienā sešus 28 dienu ciklus (24 nedēļas). Pacienti abās grupās nepārtraukti lietoja Rd: lenalidomīdu 25 mg/dienā iekšķīgi atkārtotu 28 dienu ciklu 1.–21. dienā un deksametazonu 40 mg/dienā iekšķīgi 1., 8., 15. un 22. dienā.

Ārstēšana bija jāturpina līdz slimības progresēšanai.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Pavisam pētījumā tika iekļauti 523 pacienti, 263 pacienti tika randomizēti RVd un 260 pacienti tika randomizēti Rd. Pacientu demogrāfiskie un ar slimību saistītie sākotnējie rādītāji starp grupām bija labi līdzsvaroti.

PFS rezultāti atbilstoši IRAC izvērtējumam primārās analīzes laikā, izmantojot 2015. gada 5. novembrī apkopotos datus (50,6 mēnešu novērošanas dati), liecināja par 24% slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumu par labu RVd (HR = 0,76; 95% TI 0,61, 0,94; p = 0,010). Mediānā kopējā PFS bija 42,5 mēneši (95% TI 34,0, 54,8) RVd grupā, salīdzinot ar 29,9 mēnešiem (95% TI 25,6, 38,2) Rd grupā. Ieguvums tika novērots neatkarīgi no piemērotības cilmes šūnu transplantācijai.

Pētījuma rezultāti, izmantojot 2016. gada 1. decembrī apkopotos datus, kad mediānais novērošanas ilgums visiem dzīvjiem pētījuma dalībniekiem bija 69,0 mēneši, norādīti 7. tabulā. Ieguvums par labu RVd tika novērots neatkarīgi no piemērotības cilmes šūnu transplantācijai.

7. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

	Sākotnējā ārstēšana	
	RVd (3 nedēļu cikli x 8) (N = 263)	Rd (4 nedēļu cikli x 6) (N = 260)
IRAC izvērtētā PFS (mēneši)		
Mediānais ^a PFS ilgums, mēneši (95% TI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% TI] ^c ; p vērtība ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Kopējā dzīvildze (mēneši)		
Mediānais ^a OS ilgums, mēneši (95% TI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)

HR [95% TI] ^c ; p vērtība ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Athbildes reakcija – n (%)		
Kopējā atbildes reakcija: CR, VGPR vai PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Novērošana (mēneši)		
Mediāna ^e (min., maks.): visi pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

TI = ticamības intervāls; HR = riska attiecība; maks. = maksimālais; min. = minimālais; NE = nav novērtējams; OS = kopējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

^aMediāna pamatota ar Kaplana–Meijera novērtējumu.

^bMediānā ilguma divpusējais 95% TI.

^cPamatota ar nestratificētu Koksas regresijas modeli, kurā salīdzinātas riska funkcijas, kas ir saistītas ar ārstēšanas grupām (Rvd:Rd).

^dp vērtība pamatota ar nestratificētu *log rank* testu.

^eMediāno novērošanas ilgumu aprēķināja no randomizācijas datuma.

Datu apkopošanas datums = 2016. gada 1. decembris.

Atjauninātie OS rezultāti, izmantojot 2018. gada 1. maijā apkopotus datus (84,2 mēnešu mediānā novērošanas ilguma dati dzīvajiem pētījuma dalībniekiem), joprojām liecina par labu OS, lietojot Rvd: HR = 0,73 (95% TI 0,57, 0,94; p = 0,014). Dzīvo pacientu īpatsvars pēc 7 gadiem bija 54,7% Rvd grupā, salīdzinot ar 44,7% Rd grupā.

Lenalidomīds kombinācijā ar deksametazonu pacientiem, kuriem nav piemērota cilmes šūnu transplantācija

Lenalidomīda drošums un efektivitāte tika novērtēta 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, atklātā, 3 grupu pētījumā (MM-020) pacientiem, kuri bija vismaz 65 gadus veci vai vecāki, vai, ja jaunāki par 65 gadiem, tad nekandidēja uz cilmes šūnu transplantāciju, jo bija atteikušies no cilmes šūnu transplantācijas vai arī cilmes šūnu transplantācija pacientam nebija pieejama izmaksu vai citu iemeslu dēļ. Pētījums (MM-020) salīdzināja lenalidomīdu un deksametazonu (Rd), ko lietoja 2 dažādus laika periodus (t. i., līdz slimības progresēšanai [grupa Rd] vai līdz astoņpadsmit 28 dienu cikliem [72 nedēļas, grupa Rd18]), ar melfalānu, prednizonu un talidomīdu (MPT), ko lietoja ne ilgāk par divpadsmit 42 dienu cikliem (72 nedēļas). Pacienti tika randomizēti (1:1:1) 1 no 3 pētījuma grupām. Pacienti tika stratificēti randomizācijas brīdī atbilstoši viņu vecumam (≤ 75 pret > 75 gadiem), stadijai (ISS I un II stadija, salīdzinot ar III stadiju) un valstij.

Pacienti Rd un Rd18 grupās lietoja lenalidomīdu 25 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai 28 dienu ciklos atbilstoši protokola grupai. Deksametazonu 40 mg dozēja vienu reizi dienā katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Sākotnējā deva un shēma Rd un Rd18 tika pielāgota atbilstoši vecumam un nieru darbībai (skatīt 4.2. apakšpunktu). > 75 gadus veci pacienti saņēma 20 mg deksametazona vienu reizi dienā katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Visi pacienti pētījuma laikā profilaktiski saņēma antikoagulantus (mazas molekulārās masas heparīnu, varfarīnu, heparīnu, mazas devas aspirīnu).

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Pavisam pētījumā tika iekļauti 1623 pacienti, 535 pacienti tika randomizēti Rd, 541 pacients tika randomizēts Rd18, un 547 pacienti tika randomizēti MPT. Pacientu demogrāfiskie un ar slimību saistītie sākotnējie rādītāji bija līdzsvaroti visās 3 pētījuma grupās. Kopumā pētījuma dalībniekiem slimība bija progresējusi: 41% no visiem dalībniekiem tā bija ISS III stadija, 9% bija smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss [CLcr] < 30 ml/min). Mediānais vecums 3 grupās bija 73 gadi.

Atjauninātajā PFS, PFS2 un OS analizē, izmantojot 2014. gada 3. martā apkopotus datus, kurā mediānais novērošanas ilgums visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem bija 45,5 mēneši; iegūtie rezultāti ir norādīti 8. tabulā.

8. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Pētnieka novērtētā PFS - (mēneši)			
Mediānais ^a PFS ilgums, mēneši (95% TI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)

HR [95% TI] ^c ; p-vērtība ^d			
Rd, salīdzinot ar MPT		0,69 (0,59; 0,80);	<0,001
Rd, salīdzinot ar Rd18		0,71 (0,61; 0,83);	<0,001
Rd18, salīdzinot ar MPT		0,99 (0,86; 1,14);	0,866
PFS2^e - (mēneši)			
Mediānais ^a PFS2 ilgums, mēneši (95% TI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% TI] ^c ; p-vērtība ^d			
Rd, salīdzinot ar MPT		0,74 (0,63; 0,86);	<0,001
Rd, salīdzinot ar Rd18		0,92 (0,78; 1,08);	0,316
Rd18, salīdzinot ar MPT		0,80 (0,69; 0,93);	0,004
Kopējā dzīvildze (mēneši)			
Mediānais ^a OS ilgums, mēneši (95% TI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% TI] ^c ; p-vērtība ^d			
Rd, salīdzinot ar MPT		0,75 (0,62; 0,90);	0,002
Rd, salīdzinot ar Rd18		0,91 (0,75; 1,09);	0,305
Rd, salīdzinot ar Rd18		0,83 (0,69; 0,99);	0,034
Novērošana (mēneši)			
Mediāna ^f (min., maks.): visi pacienti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Mielomas atbildes reakcija^g 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)
Kopējā atbildes reakcija: CR, VGPR vai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)^h			
Mediāna ^a (95% TI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = mielomas terapija; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; d = mazas devas deksametazons; HR = riska attiecība; IMWG = *International Myeloma Working Group* (Starptautiskā mielomas darba grupa); IRAC = *Independent Response Adjudication Committee* (Starptautiskā atbildes reakcijas arbitražas komiteja); M = melfalāns; maks. = maksimālais; min. = minimālais; NE = nav novērtējams; OS = kopējā dzīvildze; P = prednizons; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR = daļēja atbildes reakcija; R = lenalidomīds; Rd = Rd ievadīts līdz dokumentētai slimības progresēšanai; Rd18 = Rd ievadīts ≤ 18 cikliem; SE = standartklūda; T = talidomīds; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

^a Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

^b Mediānas 95% TI.

^c Pamatojas uz Koksas regresijas modeli, kurā tiek salīdzinātas riska funkcijas, kas ir saistītas ar norādītajām ārstēšanas grupām.

^d p-vērtība pamatojas uz norādīto ārstēšanas grupu Kaplana–Meijera līkņu atšķirību nestratificētu *log-rank* testu.

^e Pētnieciskais mērķa kritērijs (PFS2).

^f Mediāna ir vienfaktoru statistisks aprēķins, kas nav koriģēts pēc datu cenzenšanas.

^g Labākais iepriekš noteiktās atbildes reakcijas novērtējums pētījuma ārstēšanas fāzē (katrai atbildes reakcijas kategorijas definīcijai, Datu apkopošanas datums = 2013. gada 24. maijs).

^h Datu apkopošana = 2013. gada 24. maijs

Lenalidomīds kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, kam seko uzturošā terapija pacientiem, kuri nav piemēroti transplantācijai

Lenalidomīda drošums un efektivitāte, tika novērtēta 3. fāzes, daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā 3 grupu pētījumā (MM-015) pacientiem, kuru vecums bija 65 gadi un vecākiem, un kreatinīna līmenis < 2,5 mg/dl. Pētījumā lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu (MPR), ar uzturošo lenalidomīda terapiju vai bez tās, līdz slimības progresēšanai; salīdzināja ar maksimāli 9 cikliem melfalāna ar prednizonu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1 vienā no 3 ārstēšanas grupām. Pacienti tika stratificēti randomizācijas laikā pēc vecuma (≤ 75, salīdzinot ar > 75 gadiem) un stadijas (ISS; I un II stadija, salīdzinot ar III stadiju).

Šajā pētījumā tika pētīta MPR kombinētās terapijas (0,18 mg/kg melfalāna iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos; 2 mg/kg prednizona iekšķīgi no 1. līdz 4. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos; un 10 mg lenalidomīda/dienā iekšķīgi no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) izmantošana indukcijas terapijā līdz 9 cikliem. Pacienti, kuri pabeidza 9 ciklus vai kas nespēja pabeigt 9 ciklus nepanesamības dēļ, turpināja uzturošo terapiju, sākot ar 10 mg lenalidomīda iekšķīgi no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos līdz slimības progresēšanai.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas. Pavisam pētījumā tika iekļauti 459 pacienti, no tiem 152 pacienti tika randomizēti MPR+R, 153 pacienti tika randomizēti MPR+p un 154 pacienti tika randomizēti MPp+p. Pacientu demogrāfiskie un ar slimību saistītie sākotnējie rādītāji bija līdzsvaroti visās 3 pētījuma grupās; zīmīgi, ka apmēram 50% katrā grupā iekļauto pacientu bija šādi rādītāji – ISS III stadija un kreatinīna klīrenss < 60 ml/min. Mediānais vecums bija 71 MPR+R un MPR+p grupās un 72 MPp+p grupā.

PFS, PFS2, OS analizē, kuras datus apkopoja 2013. gada aprīlī, un kurā mediānais novērošanas ilgums visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem bija 62,4 mēneši, iegūtie rezultāti ir norādīti 9. tabulā.

9. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Pētnieka novērtētā PFS - (mēneši)			
Mediānais ^a PFS ilgums, mēneši (95% TI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% TI]; p-vērtība			
MPR+R, salīdzinot ar MPp+p		0,37 (0,27; 0,50); <0,001	
MPR+R, salīdzinot ar MPR+p		0,47 (0,35; 0,65); <0,001	
MPR+p, salīdzinot ar MPp +p		0,78 (0,60; 1,01); 0,059	
PFS2- (mēneši)[□]			
Mediānais ^a PFS2 laiks, mēneši (95% TI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% TI]; p-vērtība			
MPR+R, salīdzinot ar MPp+p		0,70 (0,54; 0,92); 0,009	
MPR+R, salīdzinot ar MPR+p		0,77 (0,59; 1,02); 0,065	
MPR+p, salīdzinot ar MPp +p		0,92 (0,71; 1,19); 0,051	
Kopējā dzīvildze (mēneši)			
Mediānais ^a OS ilgums, mēneši (95% TI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% TI]; p-vērtība			
MPR+R, salīdzinot ar MPp+p		0,95 (0,70; 1,29); 0,736	
MPR+R, salīdzinot ar MPR+p		0,88 (0,65; 1,20); 0,43	
MPR+p, salīdzinot ar MPp +p		1,07 (0,79; 1,45); 0,67	
Novērošana (mēneši)			
Mediāna (min., maks.): visi pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Pētnieka novērtētā mielomas atbildes reakcija n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabila slimības gaita (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Atbildes reakcija nav novērtējama (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Pētnieka novērtētais mielomas atbildes reakcijas ilgums (CR+PR) (mēneši)			
Mediāna ^a (95% TI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; HR = riska attiecība; M = melfalāns NE = nav novērtējams; OS = kopējā dzīvildze; p = placebo; P = prednizons; PD = progresējoša slimība; PR = daļēja atbildes reakcija; R = lenalidomīds; SD = stabila slimība; *VGPR* = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

^a Mediāna pamatojas uz Kaplana-Meijera aprēķinu.

[□]PFS2 (pētnieciskais mērķa kritērijs) tika definēts visiem pacientiem (ITT) kā laiks no randomizācijas līdz 3. izvēles mielomas terapijas (AMT) uzsākšanai vai visu randomizēto pacientu nāvei.

Pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas atbalstoši pētījumi

Atklāts, randomizēts daudzcentru 3. fāzes pētījums (ECOG E4A03) tika veikts 445 pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu; 222 pacienti tika randomizēti lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā, bet 223 pacienti tika randomizēti lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupā. Lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupā randomizētie pacienti dienā saņēma 25 mg lenalidomīda no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā un 40 mg deksametazona dienā pirmo četru 28

dienu ciklu 1.–4., 9.–12. un 17.–20. dienā. Lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā randomizētie pacienti dienā saņēma 25 mg lenalidomīda no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā un mazas devas deksametazonu 40 mg dienā katrā 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā 20 pacienti (9,1%) vismaz vienu reizi pārtrauca devu lietošanu, salīdzinot ar 65 pacientiem (29,3%) lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupā.

Post-hoc analīzē pacientu populācijā ar nesen diagnosticētu multiplo mielomu un mediāno novērošanas laiku līdz 72,3 nedēļām mazāku mirstību novēroja lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā – 6,8% (15/220), salīdzinot ar lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupu – 19,3% (43/223).

Tomēr ilgākā novērošanas periodā kopējās dzīvildzes atšķirībai ir tendence samazināties par labu lenalidomīdam/mazas devas deksametazonam.

Vismaz vienu reizi iepriekš ārstēta multiplā mieloma

Lenalidomīda efektivitāte un drošums tika novērtēts divos 3. fāzes daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos, paralēlo grupu, kontrolētos pētījumos (MM-009 un MM-010), salīdzinot lenalidomīda un deksametazona terapijas iedarbību ar deksametazona viena paša lietošanu iepriekš ārstētiem multiplās mielomas pacientiem. No 353 pacientiem MM-009 un MM-010 pētījumos, kuri saņēma lenalidomīdu/deksametazonu, 45,6% bija 65 gadus veci vai vecāki. No 704 pacientiem, kuri tika novērtēti MM-009 un MM-010 pētījumos, 44,6% bija 65 gadus veci vai vecāki.

Abos pētījumos pacienti lenalidomīda/deksametazona (len/deks) grupā lietoja 25 mg lenalidomīda iekšķīgi reizi dienā no 1. līdz 21. dienai un atbilstošu placebo kapsulu reizi dienā no 22. līdz 28. dienai katrā 28 dienu ciklā. Pacienti placebo/deksametazona (placebo/deks) grupā lietoja 1 placebo kapsulu no 1. līdz 28. dienai katrā 28 dienu ciklā. Pacienti abās ārstēšanas grupās saņēma 40 mg deksametazona iekšķīgi reizi dienā no 1. līdz 4., no 9. līdz 12., un no 17. līdz 20. dienai katrā 28 dienu ciklā pirmajos 4 terapijas ciklos. Pēc pirmajiem 4 terapijas cikliem deksametazona deva tika samazināta līdz 40 mg iekšķīgi reizi dienā no 1. līdz 4. dienai katrā 28 dienu ciklā. Abos pētījumos ārstēšana tika turpināta līdz slimības progresēšanai. Abos pētījumos tika pieļauta devas pielāgošana, pamatojoties uz klīnisko un laboratorisko atradi.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija laiks līdz slimības progresēšanai (*time to progression* – TTP). Kopā tika novērtēti 353 pacienti MM-009 pētījumā (177 pacienti len/deks grupā un 176 placebo/deks grupā), un 351 pacients kopā tika novērtēts MM-010 pētījumā (176 len/deks grupā un 175 placebo/deks grupā).

Abos pētījumos sākotnējais demogrāfiskais un ar slimību saistītais raksturojums starp len/deks un placebo/deks grupām bija salīdzināms. Abās pacientu grupās mediānais vecums bija 63 gadi ar aptuveni vienādu vīriešu un sieviešu skaita attiecību. *ECOG* (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālais stāvoklis abās grupās bija līdzīgs, tāpat arī iepriekšējās ārstēšanas veids un skaits.

Iepriekš iepļānotās starpposmu analīzes abos pētījumos parādīja, ka len/deks terapija bija statistiski nozīmīgi pārāka ($p < 0,00001$), salīdzinot ar tikai deksametazona lietošanu, vērtējot pēc primārā efektivitātes mērķa kritērija, TTP (mediānais novērošanas ilgums 98,0 nedēļas). Abos pētījumos pilnīgas atbildes reakcijas un vispārējas atbildes reakcijas rādītāji len/deks grupā arī bija nozīmīgi augstāki nekā placebo/deks grupā. Šo analīžu rezultāti vēlāk veicināja dubultaklā principa atcelšanu abos pētījumos, lai ļautu pacientiem placebo/deks grupā saņemt ārstēšanu, lietojot len/deks kombināciju.

Pagarinātas novērošanas efektivitātes kontroles analīzi veica mediāni 130,7 nedēļas. 10. tabulā ir sniegts pārskats par novērošanā konstatēto efektivitāti, apkopojot MM-009 un MM-010 pētījumu datus.

Šajā apvienotajā pagarinātas novērošanas datu analīzē mediānais TTP pacientiem, kuri saņēma len/deks ($n = 353$), bija 60,1 nedēļa (95% TI: 44,3; 73,1), salīdzinot ar 20,1 nedēļu (95% TI: 17,7;

20,3) pacientiem, kuri saņēma placebo/deks (n = 351). Mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*) pacientiem, kuri saņēma len/deks, bija 48,1 nedēļa (95% TI: 36,4; 62,1), salīdzinot ar 20,0 nedēļām (95% TI: 16,1; 20,1) pacientiem, kuri saņēma placebo/deks. Mediānais ārstēšanas ilgums bija 44,0 nedēļas (min.: 0,1; maks.: 254,9) len/deks lietotājiem un 23,1 nedēļa (min.: 0,3, maks.: 238,1) placebo/deks lietotājiem. Pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response* – CR), daļējas atbildes reakcijas (*partial response* – PR) un vispārējās atbildes reakcijas (CR+PR) rādītāji len/deks grupā arī pēc novērošanas pagarināšanas bija nozīmīgi augstāki nekā placebo/deks grupā abos pētījumos. Apkopojot abu pētījumu datus, mediānā kopējā dzīvildze pacientiem, kuri saņēma len/deks, bija 164,3 nedēļas (95% TI: 145,1; 192,6), salīdzinot ar 136,4 nedēļām (95% TI: 113,1; 161,7) pacientiem, kuri saņēma placebo/deks. Neskatoties uz faktu, ka 170 no 351 pacienta, kas sākotnēji bija randomizēti placebo/deks grupā, slimībai progresējot vai pēc pētījuma dubultaklā principa atcelšanas saņēma lenalidomīdu, abu pētījumu datu kopējās dzīvildzes analīze demonstrēja statistiski nozīmīgu dzīvildzes priekšrocību len/deks grupā, salīdzinot ar placebo/deks grupu (HR = 0,833; 95% TI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

10. tabula. Pagarinātas novērošanas efektivitātes analīžu kopsavilkums – apvienotie MM-009 un MM-010 pētījumi (datu apkopošanas datumi attiecīgi 2008. gada 23. jūlijs un 2008. gada 2. marts)

Mērķa kritērijs	len/deks (N=353)	placebo/deks (N=351)	
Laiks līdz notikumam			HR [95% TI], p-vērtība^a
Laiks līdz slimības progresēšanai Mediāna [95% TI], nedēļas	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Mediāna [95% TI], nedēļas	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Kopējā dzīvildze Mediāna [95% TI], nedēļas 1 gada kopējā dzīvildze	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Atbildes reakcijas rādītājs			Izredžu attiecība [95% TI], p-vērtība^b
Vispārējā atbildes reakcija [n, %] Pilna atbildes reakcija [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

^a Divpusējais *log rank* tests, kas salīdzina abu terapijas grupu dzīvildzes līknes.

^b Divpusējais secības korigētais hī kvadrāta tests.

Mielodisplastiskie sindromi

Lenalidomīda efektivitāte un drošums tika novērtēti no transfūzijas atkarīgas anēmijas pacientiem zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastisku sindromu dēļ, kas saistīti ar 5q del. citoģenētisku patoloģiju ar papildu citoģenētiskām patoloģijām vai bez tām, divos galvenajos pētījumos: 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā, 3 grupu pētījumā par divām iekšķīgi lietojamām lenalidomīda devām (10 mg un 5 mg), salīdzinot ar placebo (MDS-004), un 2. fāzes daudzcentru, vienas grupas atklātā lenalidomīda (10 mg) pētījumā (MDS-003).

Zemāk norādītie rezultāti ir par pētījumos MDS-003 un MDS-004 pētīto terapijai paredzēto pacientu grupu; atsevišķi norādīti arī rezultāti par atsevišķu (5q) del. apakšgrupu.

MDS-004 pētījumā, kurā 205 pacienti tika vienādi randomizēti, lai saņemtu lenalidomīda 10 mg 5 mg devu vai placebo, primārajā efektivitātes analīzē salīdzināja no transfūzijas neatkarīgas atbildes reakcijas rādītājus 10 mg un 5 mg lenalidomīda grupās ar placebo grupu (dubultaklājā posmā no 16. līdz 52. nedēļai un atklātajā posmā kopā līdz 156 nedēļām). Pacientiem, kuriem pēc 16 nedēļām nebija vismaz nelielas eritroidas atbildes reakcijas pazīmju, ārstēšana bija jāpārtrauc. Pacienti, kuriem bija vismaz nelielas eritroidas atbildes reakcijas pazīmes, terapiju varēja turpināt, līdz eritroīdu līmenis

atjaunojās, līdz slimība progresēja vai toksicitāte kļuva nepieņemama. Pacienti, kuri sākumā saņēma placebo vai 5 mg lenalidomīda devu un kuriem pēc 16 nedēļu ilgas ārstēšanas nebija vismaz nelielas eritroidas atbildes reakcijas, drīkstēja pāriet no placebo lietošanas uz lenalidomīda 5 mg devu vai turpināt ārstēšanu ar lielāku lenalidomīda devu (5 mg līdz 10 mg).

MDS-003 pētījumā, kurā 148 pacienti saņēma lenalidomīda 10 mg devu, primārajā efektivitātes analizē tika novērtēta ārstēšanas ar lenalidomīdu efektivitāte hematopoētiskas uzlabošanās sasniegšanā pacientiem ar zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastiskiem sindromiem.

11. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums – MDS-004 (dubultaklais posms) un MDS-003 pētījumi, terapijai paredzēto pacientu grupa

Mērķa kritērijs	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfūzijas neatkarība (≥ 182 dienas) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Transfūzijas neatkarība (≥ 56 dienas) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediānais laiks līdz transfūzijas neatkarībai (nedēļas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediānais transfūzijas neatkarības ilgums (nedēļas)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Mediānais Hgb pieaugums, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Pacienti, kurus ārstēja ar lenalidomīda 10 mg devu 21 dienu 28 dienu ciklos.

^{††} Pacienti, kurus ārstēja ar lenalidomīda 5 mg devu 28 dienas 28 dienu ciklos.

* Lielākā daļa pacientu, kurus ārstēja ar placebo, pirms pāriešanas uz atklāto posmu pēc 16 nedēļu ilgas ārstēšanas pārtrauca dubultaklo ārstēšanu, jo nebija efektivitātes.

[#] Saistīts ar Hgb pieaugumu par ≥ 1 g/dl.

[∞] Nav sasniegts (t.i., netika sasniegta mediānā vērtība).

MDS-004 pētījumā primāro mērķa kritēriju – transfūzijas neatkarību (> 182 dienas) sasniedza nozīmīgi lielāka daļa pacientu ar mielodisplastiskiem sindromiem lenalidomīda 10 mg devas grupā, salīdzinot ar placebo (55,1% salīdzinājumā ar 6,0%). Starp 47 pacientiem ar atsevišķu (5q) del. citogēnētisku patoloģiju, kuri tika ārstēti ar 10 mg lenalidomīda, 27 pacienti (57,4%) sasniedza neatkarību no eritrocītu transfūzijas.

Mediānais laiks līdz transfūzijas neatkarībai lenalidomīda 10 mg grupā bija 4,6 nedēļas. Mediānais transfūzijas neatkarības ilgums netika sasniegts nevienā terapijas grupā, taču ar lenalidomīdu ārstētajiem pacientiem tam būtu jābūt ilgākam par 2 gadiem. Mediānais hemoglobīna (Hgb) pieaugums no sākuma stāvokļa 10 mg grupā bija 6,4 g/dl.

Pētījuma papildu mērķa kritēriji ietvēra citogēnētisko atbildes reakciju (10 mg grupā izteiktas un vājas citogēnētiskas atbildes reakcijas novēroja attiecīgi 30,0% un 24,0% pacientu), ar veselību saistītas dzīves kvalitātes (*Health Related Quality of Life – HRQoL*) izvērtēšanu un slimības progresēšanu līdz akūtai mieloleikozei. Citogēnētiskas atbildes reakcijas un *HRQoL* rezultāti atbilda primārā mērķa kritērija atradēm un liecināja par labu lenalidomīda terapijai salīdzinājumā ar placebo.

MDS-003 pētījumā liela daļa pacientu ar mielodisplastiskiem sindromiem lenalidomīda 10 mg grupā (58,1%) sasniedza transfūzijas neatkarību (> 182 dienas). Mediānais laiks, līdz transfūzijas neatkarībai bija 4,1 nedēļa. Mediānais transfūzijas neatkarības ilgums bija 114,4 nedēļas. Mediānais hemoglobīna (Hgb) pieaugums bija 5,6 g/dl. Izteiktas un vājas citogēnētiskas atbildes reakcijas novēroja attiecīgi 40,9% un 30,7% pacientu.

Liela daļa pētījumā MDS-003 (72,9%) un MDS-004 (52,7%) iekļauto pacientu iepriekš bija saņēmuši eritropoēzi stimulējošus līdzekļus.

Folikulāra limfoma

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar rituksimaba un placebo terapiju tika pētīts pacientiem ar recidivējošu/refraktāru iNHL, ieskaitot FL, 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultklā, kontrolētā pētījumā (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Kopumā 358 pacienti, kuri bija vismaz 18 gadus veci ar histoloģiski pierādītu MZL vai 1., 2. vai 3.a pakāpes FL (CD20+ ar plūsmas citometriju vai histoķīmiju), kuru novērtējis pētnieks vai vietēji pieejams patologs, tika randomizēti attiecībā 1:1. Pētījuma dalībnieki iepriekš tikuši ārstēti ar vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku ķīmijterapiju, imunoterapiju vai ķīmijimunoterapiju.

Lenalidomīds tika ievadīts iekšķīgi, 20 mg vienu reizi dienā atkārtota 28 dienu cikla pirmās 21 dienas 12 ciklu periodā vai līdz nepieņemamai toksicitātei. Rituksimaba deva bija 375 mg/m² katru nedēļu 1. ciklā (1., 8., 15. un 22. dienā), kā arī katra 28 dienu cikla 1. dienā no 2. līdz 5. ciklam. Visi rituksimaba devas aprēķini tika veikti, balstoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (KVL), izmantojot pacienta faktisko ķermeņa masu.

Sākotnējie demogrāfiskie un ar slimību saistītie raksturlielumi bija līdzīgi abām ārstēšanas grupām.

Primārais pētījuma mērķis bija salīdzināt lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas un rituksimaba plus placebo terapijas efektivitāti pacientiem ar recidīvu/refraktoru 1., 2. vai 3.a pakāpes FL vai MZL. Efektivitātes novērtējums tika balstīts uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS) kā primāro mērķa kritēriju, ko novērtēja IRC, izmantojot 2007. gada Starptautiskās darba grupas (*International Working Group – IWG*) kritērijus, taču neveicot pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET).

Sekundārais pētījuma mērķis bija salīdzināt lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas un rituksimaba plus placebo terapijas drošumu. Nākamais sekundārais mērķis bija salīdzināt lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas un rituksimaba plus placebo terapijas efektivitāti, izmantojot tālāk minētos efektivitātes parametrus: kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR), PR rādītājs un atbildes reakcijas ilgums (RI), kurus 2007. gadā izstrādāja IWG, neveicot PET un OS.

Vispārējās populācijas, ieskaitot FL un MZL, rezultāti uzrādīja, ka pēc mediānā novērošanas laika 28,3mēnešiem pētījums atbilda primārajam mērķa kritērijam PFS ar riska attiecību (HR) (95% ticamības intervāls [TI]) 0,45 (0,33, 0,61), p vērtība < 0,0001. Par folikulāras limfomas populāciju iegūtie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 12. tabulā.

12. tabula. Folikulāras limfomas efektivitātes datu kopsavilkums – pētījums CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomīds un rituksimabs (N = 147)	Placebo un rituksimabs (N = 148)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) (EMA cenzūras noteikumi)		
Mediānais PFS ^a (95% TI) (mēneši)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% TI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-vērtība	< 0,0001 ^c	
Objektīvā atbildes reakcija^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% TI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)

Pilna atbildes reakcija^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% TI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Atbildes reakcijas ilgums^d (mediāna) (mēneši) 95% TI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Kopējā dzīvildze^{d,e} (OS)		
OS rādītāji pēc 2 gadiem (%)	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95% TI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Novērošana		
Mediānais novērošanas ilgums (min, maks.) (mēneši)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Mediānā vērtība aprēķināta, izmantojot Kaplana–Meijera metodi

^b Riska attiecība un tās ticamības intervāls tika aprēķināts pēc nestratificētā Koksas proporcionālā riska modeļa.

^c P vērtība no *log-rank* testa. t

^d Sekundārais un pētnieciskais mērķa kritērijs nav kontrolēts ar α .

^e Mediānā novērošanas laikā 28,6 mēnešos R₂ grupā bija 11 nāves gadījumi un kontroles grupā – 24 nāves gadījumi.

^f Precīzs ticamības intervāls binomu sadalījumam.

Folikulāra limfoma pacientiem, kuri ir refraktāri pret rituksimabu

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Kopumā 232 pacienti, kuri bija vismaz 18 gadus veci ar histoloģiski pierādītu FL (1., 2., 3.a pakāpes vai MZL), kuru novērtējis pētnieks vai vietēji pieejams patologs, tika iesaistīti pētījuma sākumterapijas posmā ar 12 lenalidomīda plus rituksimaba cikliem. Pacienti, kuriem sākumterapijas beigās tika sasniegta CR/CRu, PR vai SD, tika randomizēti iekļaušanai uzturošās terapijas periodā. Visiem iekļautajiem pacientiem bija jābūt iepriekš ārstētiem ar vismaz vienu sistēmisku pretlimfomas līdzekli. Atšķirībā no pētījuma NHL-007 pētījumā NHL-008 tika iekļauti pacienti, kuri bija refraktāri pret rituksimabu (nav reakcijas vai recidīvs 6 mēnešus pēc rituksimaba terapijas vai kuri bija divkārti refraktāri pret rituksimabu un ķīmijterapiju).

Indukcijas terapijas perioda laikā lenalidomīda deva bija 20 mg vienreiz dienā atkārtota 28 dienu cikla 1.–21. dienā līdz 12 ciklu periodā vai līdz nepieņemamai toksicitātei, vai tika atsaukta pacienta piekrišana, vai slimība progresēja. Rituksimaba deva bija 375 mg/m² katru nedēļu 1. ciklā (1., 8., 15. un 22. dienā), kā arī katra 28 dienu cikla 1. dienā (3., 5., 7., 9. un 11. ciklā) līdz pat 12 ciklu periodā. Visi rituksimaba devas aprēķini tika veikti, balstoties uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (KVL), izmantojot pacienta faktisko svaru.

Attēlotie pētījuma dati ir balstīti uz starpperioda analīzi, analizējot vienas ārstēšanas grupas indukcijas terapijas periodu. Efektivitātes novērtējums ir balstīts uz ātrāko ORR kā primāro mērķa kritēriju, izmantojot modificētus Starptautiskās darba grupas 1999. gada reakcijas kritērijus (*International Working Group Response Criteria – IWGRC*). Sekundārais mērķis bija izvērtēt citus efektivitātes parametrus, piemēram, RI.

13. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums (indukcijas terapijas periods) – pētījums CC-5013-NHL-008

	Visi pacienti			Kopā N=148	FL pacienti	
	Kopā N=187 ^a	Refraktāri pret rituksimabu: jā N=77	Refraktāri pret rituksimabu: nē N=110		Refraktāri pret rituksimabu: jā N=60	Refraktāri pret rituksimabu: nē 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)
Pacientu, kam bija atbildes reakcija, skaits	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% pacientu ar RI^b ≥ 6 mēneši (95% TI)^c	93,0 (85,1; 96,4)	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)
% pacientu ar RI^b ≥ 12 mēneši (95% TI)^c	79,1 (67,4; 87,4)	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)

TI = ticamības intervāls; RI = atbildes reakcijas ilgums; FL = folikulāra limfoma.

^a Šajā pētījumā primārā analīzes populācija ir indukcijas efektivitātes novērtēšanas (SEN) populācija.

^b Atbildes reakcijas ilgums ir definēts kā laiks (mēnešos) no sākotnējās atbildes reakcijas (vismaz *PR*) līdz dokumentētai slimības progresēšanai vai nāvei atkarībā no tā, kas notiek vispirms.

^c Statistiska iegūta no Kaplana–Meijera metodes. 95% TI pamatā ir Grīnvuda (*Greenwood*) formula.

Piezīmes. Analīze veikta tikai par pacientiem, kuri sasnieguši *PR* vai labāku rezultātu pēc indukcijas perioda pirmās devas datuma, pirms jebkādas uzturošās terapijas perioda un jebkuras turpmākas pretlimfomas terapijas sākumperiodā. Procentuālās attiecības pamatā ir pacientu, kam bija atbildes reakcija, kopējais skaits.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) ir apstiprinājusi produktam specifisku atbrīvojumu no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus lenalidomīdam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz nobriedušu B šūnu neoplazmas stāvokļiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lenalidomīdam ir asimetrisks oglekļa atoms, un tāpēc tas var pastāvēt optiski aktīvās formās S(-) un R(+). Lenalidomīds tiek ražots kā racēmisks maisījums. Lenalidomīds parasti labāk šķīst organiskos šķīdinātājos, tomēr vislabākā šķīdība ir 0,1 N HCl buferšķīdumā.

Uzsūkšanās

Lenalidomīds ātri absorbējas pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā veseliem brīvprātīgajiem, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot laika posmā no 0,5 līdz 2 stundām pēc devas. Pacientiem, kā arī veseliem brīvprātīgajiem maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas laika līknes (AUC) proporcionāli palielinās, palielinot devu. Vairākkārtējas devas neizraisa ievērojamu zāļu uzkrāšanos. Plazmā S un R enantiomēru relatīvā ekspozīcija ir attiecīgi aptuveni 56% un 44%.

Lietošana vienlaicīgi ar ēdienu, kam ir augsts tauku un augsts kaloriju saturs, veseliem brīvprātīgajiem samazina absorbcijas pakāpi, kā rezultātā apmēram par 20% samazinās laukums zem koncentrācijas–laika līknes (AUC) un par 50% samazinās C_{max} plazmā. Tomēr multiplās mielomas un mielodisplastisko sindromu galvenajos reģistrācijas pētījumos, kur tika noteikta lenalidomīda efektivitāte un drošums, zāles tika lietotas neatkarīgi no uztura uzņemšanas. Tādējādi lenalidomīdu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Populāciju farmakokinētikas analīzes norāda, ka lenalidomīda uzsūkšanās ātrums pēc iekšķīgas lietošanas MM un MDS pacientiem ir līdzīgs.

Izkliede

In vitro (^{14}C)-lenalidomīda piesaistīšanās plazmas proteīniem bija zema ar vidējo plazmas proteīnu saistību 23% un 29% attiecīgi multiplās mielomas pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem.

Pēc lietošanas 25 mg/dienā, lenalidomīds konstatējams cilvēka spermā (< 0,01% devas), un zāles nav nosakāmas vesela cilvēka spermā trīs dienas pēc vielas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Biotransformācija un eliminācija

Cilvēku *in vitro* metabolisma pētījumu rezultāti norāda, ka lenalidomīds netiek metabolizēts ar citohroma P450 enzīmiem, liecinot, ka lenalidomīda lietošana ar zālēm, kas inhibē citohroma P450 enzīmus, cilvēkiem, visticamāk, neizraisīs metabolisku zāļu mijiedarbību. *In vitro* pētījumi liecina, ka lenalidomīdam nav inhibējošas iedarbības uz CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A vai UGT1A1. Tāpēc maz ticams, ka lenalidomīds, ja to lieto kopā ar šo enzīmu substrātiem, varētu izraisīt klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību.

In vitro pētījumi liecina, ka lenalidomīds nav cilvēka krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP), ar multirezistenci saistītā proteīna (*multidrug resistance protein* – MRP) transportētāju MRP1, MRP2 vai MRP3, organisko anjonu transportētāju (*organic anion transporters* – OAT) OAT1 un OAT3, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (*organic anion transporting polypeptide 1B1* – OATP1B1), organiskos katjonus transportētāju (*organic cation transporters* – OCT) OCT1 un OCT2, vairāku zāļu un toksīnu izspiešanas proteīna (*multidrug and toxin extrusion protein* – MATE) MATE1 un jaunu organisko katjonu transportētāju (*organic cation transporters novel* – OCTN) OCTN1 un OCTN2 substrāts.

In vitro pētījumi liecina, ka lenalidomīdam nav inhibējošas iedarbības uz cilvēka žults sāļu eksporta sūkni (*bile salt export pump* – BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 un OCT2.

Lielākā daļa lenalidomīda eliminējas caur nierēm. Personām ar normālu nieru darbību eliminācijas caur nierēm kopējais klīrenss bija 90%, un 4% lenalidomīda tika izvadīti ar izkārnījumiem.

Lenalidomīds slikti metabolizējas, jo 82% devas nemainītā veidā tiek izvadīti ar urīnu. Hidroksi-lenalidomīds un N-acetil-lenalidomīds veido attiecīgi 4,59% un 1,83% no izvadītās devas. Lenalidomīda renālais klīrenss pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu, tāpēc tiek mazāk aktīvi sekretēts līdz zināmajam apjomam.

Lietojot devas no 5 līdz 25 mg/dienā, veseliem brīvprātīgajiem eliminācijas pusperiods plazmā ir apmēram 3 stundas, bet pacientiem ar multiplo mielomu vai mielodisplastiskiem sindromiem tas ir no 3 līdz 5 stundām.

Gados vecāki cilvēki

Īpaši klīniskie pētījumi lenalidomīda farmakokinētikas novērtēšanai gados vecākiem cilvēkiem nav veikti. Populācijas farmakokinētikas analīzēs iekļāva pacientus vecumā no 39 līdz 85 gadiem, un tās norāda, ka vecums neietekmē lenalidomīda klīrensu (darbības laiku plazmā). Tā kā gados vecākiem pacientiem biežāk ir nieru darbības traucējumi, rūpīgi jāizvēlas deva un būtu vēlams uzraudzīt nieru darbības.

Nieru darbības traucējumi

Lenalidomīda farmakokinētika tika pētīta personām ar nieru darbības traucējumiem, kas nav radušies ļaundabīgu apstākļu dēļ. Šajā pētījumā nieru darbības klasificēšanai izmantoja divas metodes: urīna kreatinīna klīrensu, kas tika mērīts 24 stundu laikā un kreatinīna klīrensa aprēķināšanu pēc Kokrofta-Golta formulas. Rezultāti norāda, ka pavājinātas nieru darbības gadījumā (< 50 ml/min), kopējais lenalidomīda klīrenss proporcionāli samazinās, izraisot AUC palielināšanos. Personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālās stadijas nieru slimību AUC palielinājās attiecīgi apmēram 2,5, 4 un 5 reizes, salīdzinot ar grupu, kurā ietilpa personas ar normālu nieru darbību un personas ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Lenalidomīda eliminācijas pusperiods pagarinājās no aptuveni 3,5 stundām pacientiem ar kreatinīna klīrensu > 50 ml/min līdz vairāk nekā 9 stundām pacientiem ar pavājinātu nieru darbību < 50 ml/min. Tomēr nieru

darbības traucējumi nemainīja lenalidomīda absorbciju pēc iekšķīgas lietošanas. C_{max} bija līdzīgs veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Apmēram 30% zāļu no organisma tika izvadīti vienā 4 stundu ilgā dialīzes seansā. Ieteicamā devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem aprakstīta 4.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analizēs iekļāva pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem ($N = 16$, kopējo bilirubīnu no > 1 līdz $\leq 1,5 \times ANR$ vai $ASAT > ANR$), un tās norāda, ka viegli aknu darbības traucējumi neietekmē lenalidomīda klīrensu (iedarbības laiku plazmā). Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Citi būtiski faktori

Populāciju farmakokinētikas analīzes liecina, ka pieaugušiem pacientiem ķermeņa masai (33–135 kg), dzimumam, rasei un hematoloģiskās ļaundabīgās slimības veidam (MM vai MDS) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lenalidomīda klīrensu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Embrija/augļa attīstības pētījumu veica ar pērtiķiem, lietojot lenalidomīdu devās no 0,5 līdz 4 mg/kg/dienā. Šajā pētījumā iegūtie dati liecina, ka lenalidomīds izraisa ārējas malformācijas, tai skaitā anālās atveres artrēziju, kā arī augšējo un apakšējo ekstremitāšu malformācijas (izliektas, saīsinātas un nepareizi veidotas ekstremitātes, kā arī ekstremitāšu rotācijas traucējums un/vai ekstremitāšu daļu iztrūkums, pirkstu trūkums un/vai lieki pirksti) tiem pērtiķu pēcnācējiem, kuru mātiņas grūtniecības laikā saņēma aktīvo vielu.

Atsevišķiem augļiem tika konstatēta daudzveidīga iedarbība uz iekšējiem orgāniem (krāsas izmaiņas, sarkani perēkli dažādos orgānos, neliela bezkrāsaina masa virs trīsviru vārsta, mazs žultspūslis, nepareizi veidota diafragma).

Lenalidomīdam ir akūtas toksicitātes potenciāls; minimālās letālās devas grauzējiem pēc iekšķīgas lietošanas bija > 2000 mg/kg/dienā. Atkārtota iekšķīga 75, 150 un 300 mg/kg/dienā lietošana žurkām līdz 26 nedēļām izraisīja atgriezenisku ar ārstēšanu saistītu paaugstinātu nieru blādiņas (*pelvis renalis*) mineralizāciju visu 3 devu gadījumā, īpaši sievietes dzimuma žurkām. Uzskata, ka nenovērotās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (*no observed adverse effect levels* – NOAEL) žurkām ir zemāks nekā 75 mg/kg/dienā un ir apmēram 25 reizes augstāks nekā dienas deva cilvēkiem, pamatojoties uz AUC ekspozīciju. Atkārtota iekšķīga 4 un 6 mg/kg/dienā devas lietošana pērtiķiem līdz 20 nedēļām izraisīja mirstību un nozīmīgu toksicitāti (ievērojama ķermeņa masas samazināšanās, eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, vairāku orgānu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta iekaisums, limfoīdā un kaula smadzeņu atrofija). Atkārtota iekšķīga 1 un 2 mg/kg/dienā lietošana pērtiķiem līdz 1 gadam izraisīja atgriezeniskas izmaiņas kaula smadzeņu celularitātē, viegli izteiktu mieloīdo/eritroīdo šūnu proporcijas mazināšanos un, aizkrūts dziedzeru atrofiju (*thymic atrophy*). Lietojot 1 mg/kg/dienā, novēroja viegli izteiktu leukocītu skaita mazināšanos, kas, pamatojoties uz AUC salīdzinājumu, atbilst aptuveni tādai pašai devai cilvēkam.

In vitro (baktēriju mutācijas, cilvēka limfocītu, peļu limfomas, Sīrijas kāmjā embrija šūnu transformācija) un *in vivo* (žurkas mikrokodoliņu) mutagenitātes pētījumi neuzrādīja ar zālēm saistītu iedarbību gēnu vai hromosomu līmenī. Kancerogenitātes pētījumi ar lenalidomīdu netika veikti.

Attīstības toksicitātes pētījumi iepriekš tika veikti ar trušiem. Šajos pētījumos trušiem iekšķīgi lietoja lenalidomīdu devās 3, 10 un 20 mg/kg/dienā. Novēroja vidējās plaušu daivas trūkumu atkarībā no devas, lietojot 10 un 20 mg/kg/dienā, un novēroja nieru novietojuma anomālijas, lietojot 20 mg/kg/dienā. Kaut arī tas tika novērots mātei toksiskā līmenī, to var attiecināt arī uz tiešu ietekmi. Devās 10 un 20 mg/kg/dienā augļiem tika novērotas arī mīksto audu un skeleta novirzes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Preželatinētā kukurūzas ciete
Vīnskābe (E334)
Glicerīna dibehenāts

Kapsulas apvalks

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas

Hipromeloze
Karagināns (E407)
Kālija hlorīds (E508)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigokarmīns (E132)
Drukas tinte:
- Šellaka (E904)
- Melnais dzelzs oksīds (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas

Hipromeloze
Karagināns (E407)
Kālija hlorīds (E508)
Titāna dioksīds (E171)
Indigokarmīns (E132)
Drukas tinte:
- Šellaka (E904)
- Melnais dzelzs oksīds (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas

Hipromeloze
Karagināns (E407)
Kālija hlorīds (E508)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Drukas tinte:
- Šellaka (E904)
- Povidons
- Titāna dioksīds (E171)

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas

Hipromeloze
Karagināns (E407)
Kālija hlorīds (E508)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Indigokarmīns (E132)

Drukas tinte:

- Šellaka (E904)
- Povidons
- Titāna dioksīds (E171)

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas

Hipromeloze

Karagināns (E407)

Kālija hlorīds (E508)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Indigokarmīns (E132)

Drukas tinte:

- Šellaka (E904)
- Melnais dzelzs oksīds (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas

Hipromeloze

Karagināns (E407)

Kālija hlorīds (E508)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Indigokarmīns (E132)

Drukas tinte:

- Šellaka (E904)
- Melnais dzelzs oksīds (E172)

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas

Hipromeloze

Karagināns (E407)

Kālija hlorīds (E508)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Drukas tinte:

- Šellaka (E904)
- Povidons
- Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Noplēšot atverams, dozējamu vienību blisteris (OPA/Al/PVH//PET/Al), kalendārais iepakojums: 7 x 1

vai 21 x 1 cietā kapsula kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kapsulas nedrīkst atvērt vai sasmalcināt. Ja lenalidomīda pulveris nokļūst uz ādas, āda nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja lenalidomīds nokļūst uz gļotādas, tā rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāatdod atpakaļ farmaceitam drošai iznīcināšanai atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/001

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/002

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/003

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/004

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/005

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/006

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/007

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/008

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/009

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/010

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/011

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/012

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/013

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

1. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) precīzi jāvienojas ar valsts kompetentajām institūcijām par kontrolētu izplatīšanas sistēmu un ir jāievieš šāda programma valstī, lai nodrošinātu, ka:
 - pirms zāļu parakstīšanas (un attiecīgā gadījumā un vienojoties ar valsts kompetentajām institūcijām – pirms izsniegšanas) visi veselības aprūpes speciālisti, kuri paredz parakstīt (un izsniegt) Lenalidomide Krka d.d., tiek nodrošināti ar ārsta informācijas komplektu, kas satur:
 - izglītojošu materiālu komplektu veselības aprūpes speciālistam,
 - izglītojošas brošūras pacientiem,
 - pacientu kartītes.
 - Zāļu aprakstu, lietošanas instrukciju un marķējuma tekstu
2. RAĪ ir jāievieš grūtniecības nepieļaušanas programma (GNP) katrā dalībvalstī. GNP detaļas ir jānosaka ar valsts kompetentajām institūcijām katrā dalībvalstī pirms zāļu nonākšanas tirgū.
3. RAĪ ir jāvienojas par tieši veselības aprūpes speciālistiem domātās informācijas galīgo tekstu un ārsta informācijas komplekta saturu ar valsts kompetentajām institūcijām katrā dalībvalstī, un jānodrošina, lai materiāli saturētu zemāk aprakstītos pamatelementus.
4. RAĪ ir jāvienojas par pacientu kartīšu sistēmas ieviešanu katrā dalībvalstī.

Iekļaujamie pamatelementi

Izglītojošo materiālu komplekts veselības aprūpes speciālistam

Izglītojošo materiālu komplektam veselības aprūpes speciālistam jāsaturs šādi elementi

- Īss lenalidomīda apraksts un oficiāli apstiprinātās indikācijas
- Devas
- Maksimālais parakstītās ārstēšanas ilgums saskaņā ar apstiprināto indikāciju devu režīmiem
 - 4 nedēļu ilga ārstēšana sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
 - 12 nedēļu ilga ārstēšana vīriešiem un sievietēm bez reproduktīvā potenciāla
- Nepieciešamība novērst iedarbību uz augli, jo lenalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem
- Norādījumi par rīkošanos ar Lenalidomide Krka d.d. blisteri vai kapsulu veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem
- Veselības aprūpes speciālista pienākumi attiecībā uz Lenalidomide Krka d.d. parakstīšanu
 - visaptverošas konsultācijas un norādījumu pacientiem nepieciešamība
 - pārliecināties, ka pacienti ir spējīgi ievērot Lenalidomide Krka d.d. drošas lietošanas prasības
 - nepieciešamība izsniegt pacientiem atbilstošu izglītojošo pacienta brošūru un pacienta kartīti
- Drošuma ieteikumi, kas attiecas uz visiem pacientiem
 - Nevajadzīgo zāļu likvidēšana
 - Valsts vietējie norādījumi izsniedzamā Lenalidomide Krka d.d. parakstīšanai
 - Audzēja uzliesmojuma reakcijas riska apraksts MŠL slimniekiem
 - Slimības progresēšanas līdz AML riska apraksts MDS pacientiem, ietverot klīniskajos pētījumos konstatētos sastopamības rādītājus
 - SPM riska apraksts
- GNP apraksts un pacientu kategorizēšana pēc dzimuma un reproduktīvā potenciāla
 - GNP īstenošanas algoritms
 - Sieviešu reproduktīvā vecumā (SRV) definīcija un ārsta rīcība šaubu gadījumā.
- Drošuma ieteikumi sievietēm reproduktīvā vecumā
 - Nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli
 - GNP apraksts
 - Atbilstošas kontracepcijas nepieciešamība (pat ja sievietei ir amenoreja) un atbilstošas kontracepcijas definīcija
 - Grūtniecības testa režīms
 - piemērotu testu ieteikums
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas
 - atkarībā no kontracepcijas līdzekļa ārstēšanas laikā

- pēc ārstēšanas beigām
 - Nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Krka d.d. lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību
 - Nepieciešamība nekavējoties paziņot ārstējošajam ārstam aizdomu gadījumā par grūtniecību
- Drošuma ieteikumi vīriešiem
 - Nepieciešamība izsargāties no iedarbības uz augli
Nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRV, kura nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (pat gadījumos, ja vīrietim ir bijusi vazektomija)
 - ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d. laikā
 - vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas
 - Ja Lenalidomide Krka d.d. lietošanas laikā vai neilgi pēc Lenalidomide Krka d.d. lietošanas beigām viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to ir nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam
- Prasības grūtniecības gadījumā
 - Norādījumi nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Krka d.d. lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību, ja paciente ir sieviete
 - Nepieciešamība nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā un tās diagnostikā
 - Vietējā kontaktinformācija ziņojumiem aizdomu gadījumā par grūtniecību
 - Grūtniecības ziņojuma veidlapa
- Kontroles saraksts ārstiem, lai nodrošinātu, ka atbilstoši dzimumam un reproduktīvajam potenciālam pacienti, uzsākot ārstēšanu, saņem atbilstošu konsultāciju par terapiju, kontracepcijas metodēm un grūtniecības nepieļaušanu
- Nevēlamo blakusparādību ziņojumu veidlapas

Izglītojošās brošūras pacientiem

Jābūt 3 veidu izglītojošajām brošūrām pacientiem

- Brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu
- Brošūra pacientēm bez reproduktīvā potenciāla
- Brošūra vīriešu dzimuma pacientiem

Visām pacientu brošūrām jāsaturs šādi elementi

- Ka lenalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un ka paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem
- Pacienta kartītes apraksts un tās nepieciešamība
- Nevajadzīgo zāļu likvidēšana
- Norādījumi par rīkošanos ar lenalidomīdu pacientiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem
- Valsts vietējie vai citi piemērojami īpaši pasākumi izsniedzamā Lenalidomide Krka d.d. parakstīšanai,
- Ka pacients nedrīkst nodot Lenalidomide Krka d.d. citai personai
- Ka terapijas laikā (ieskaitot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d. beigām pacienti nedrīkst būt asins donori
- Ka pacientam jāizstāsta ārstam par jebkādiem nevēlamiem notikumiem

Atbilstošajā brošūrā jāsniedz arī šāda informācija

Brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- Nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli
- GNP apraksts
- Atbilstošas kontracepcijas nepieciešamība un atbilstošas kontracepcijas definīcija
- Grūtniecības testa režīms
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas
 - ārstēšanas laikā vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija

- pēc ārstēšanas pabeigšanas
- Nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Krka d.d. lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību
- Nepieciešamība nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību

Brošūra vīriešu dzimuma pacientiem

- Nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli
- Nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRV, kura nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (pat gadījumos, ja vīrietim ir bijusi vazektomija)
 - Lenalidomide Krka d.d. terapijas laikā
 - 7 dienas pēc pēdējās devas
- Ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to ir nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam
- Terapijas laikā (ieskaitot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d. pārtraukšanas viņš nedrīkst būt sēklas un spermas donors

Pacienta kartīte

Pacienta kartei ir jāsaturs šādi elementi

- Apstiprinājums, ka notikusi atbilstoša konsultācija
- Dokumentācija par reproduktīvā potenciāla statusu
- Grūtniecības testu datumi un rezultāti

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2,5 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.

Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/001
21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 5 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.
Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/003
21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 7,5 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.
Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/005

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 10 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.
Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/007

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 15 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.
Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/009

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 20 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.
Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/011

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas

lenalidomide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 25 mg lenalidomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula

21 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

BRĪDINĀJUMS: smagu iedzimtu defektu risks. Nelietot grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā.
Jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

7 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/013

21 x 1 cietā kapsula: EU/1/20/1521/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg kapsulas

lenalidomide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

1. Salocīt un atdalīt
2. Noplēst

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas
Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas
lenalidomide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Lenalidomide Krka d.d. un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lenalidomide Krka d.d. lietošanas
3. Kā lietot Lenalidomide Krka d.d.
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lenalidomide Krka d.d.
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lenalidomide Krka d.d. un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Lenalidomide Krka d.d.

Lenalidomide Krka d.d. satur aktīvo vielu lenalidomīdu. Šīs zāles pieder zāļu grupai, kas ietekmē Jūsu imūnās sistēmas darbību.

Kādam nolūkam Lenalidomide Krka d.d. lieto

Lenalidomide Krka d.d. lieto, lai ārstētu pieaugušos ar:

- multiplo mielomu;
- mielodisplastiskajiem sindromiem;
- folikulāru limfomu.

Multiplā mieloma

Multiplā mieloma ir ļaundabīga audzēja veids, kas ietekmē noteikta veida baltās asins šūnas, tā sauktās plazmas šūnas. Šīs šūnas uzkrājas kaulu smadzenēs un nekontrolēti dalās. Tas var bojāt kaulus un nieres.

Multiplo mielomu parasti nevar izārstēt. Tomēr slimības pazīmes un simptomus var ievērojami samazināt vai arī likt tiem uz laiku izzust. To sauc par „atbildes reakciju”.

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma – pacientiem, kuriem veikta kaulu smadzeņu transplantācija

Lenalidomide Krka d.d. tiek lietots atsevišķi kā uzturošā terapija pēc tam, kad pacienti ir pietiekami atveseļojušies pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma – pacientiem, kurus nav iespējams ārstēt ar kaulu smadzeņu transplantāciju

Lenalidomide Krka d.d. lieto kopā ar citām zālēm. Piemēram, šādām:

- ķīmijterapijas zālēm – bortezomību;

- pretiekaisuma zālēm – deksametazonu;
- ķīmijterapijas zālēm – melfalānu;
- imūno sistēmu nomācošām zālēm – prednizonu.

Šīs citas zāles Jūs lietosiet ārstēšanas sākumā un tad turpināsiet lietot tikai Lenalidomide Krka d.d.

Ja Jums ir vairāk par 75 gadiem vai arī ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, ārsts Jūs rūpīgi izmeklēs pirms terapijas uzsākšanas.

Multiplā mieloma – pacientiem, kuriem ir bijusi iepriekšēja ārstēšana

Lenalidomide Krka d.d. lieto kopā ar pretiekaisuma zālēm deksametazonu.

Lenalidomide Krka d.d. var pārtraukt multiplās mielomas pazīmju un simptomu pasliktināšanos. Šīs zāles ir arī spējušas aizkavēt multiplās mielomas atgriešanos pēc ārstēšanas.

Mielodisplastiskie sindromi (MDS)

MDS ir daudzu dažādu asins un kaulu smadzeņu slimību kopums. Asins šūnas kļūst patoloģiskas un nefunkcionē pareizi. Pacientiem var būt dažādas pazīmes un simptomi, tai skaitā mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), nepieciešamība pārliet asinis, kā arī var būt inficēšanās risks.

Lenalidomide Krka d.d. lieto vienu pašu, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem diagnosticēti MDS, ja ir spēkā viss tālāk norādītais:

- Jums regulāri jāpārlej asinis, lai ārstētu zemu sarkano asins šūnu līmeni (no transfūzijas atkarīga anēmija);
- Jums ir kaulu smadzeņu šūnu patoloģija, ko sauc par atsevišķu 5q del. citoģenētisku patoloģiju. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms neveido pietiekami daudz veselu asins šūnu;
- iepriekš ir veikta cita ārstēšana, kas nav piemērota vai neiedarbojas pietiekami labi.

Lenalidomide Krka d.d. var palielināt veselu sarkano asins šūnu skaitu, ko saražo organisms, samazinot patoloģisko šūnu skaitu:

- tas var samazināt nepieciešamo asinspārliedšanu skaitu. Iespējams, ka asiņu pārliedšana vairs nebūs nepieciešama.

Folikulāra limfoma (FL)

FL ir lēnas attīstības vēža forma, kura ietekmē B-limfocītus. Tās ir baltās asinsšūnas, kuras palīdz ķermenim cīnīties ar infekcijām. Ja Jums ir FL, asinīs, kaulu smadzenēs, limfmezglos un liesā var veidoties pārlieku liels B-limfocītu daudzums.

Lenalidomide Krka d.d. jālieto kopā ar citām zālēm – rituksimabu, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem iepriekš ir ārstēta folikulāra limfoma.

Kā Lenalidomide Krka d.d. darbojas

Lenalidomide Krka d.d. darbojas, ietekmējot organisma imūno sistēmu un tieši uzbrūkot vēzim. Tas darbojas vairākos atšķirīgos veidos:

- pārtraucot vēža šūnu attīstību;
- pārtraucot asinsvadu augšanu vēzī;
- stimulējot imūnsistēmas daļu, kas uzbrūk vēža šūnām.

2. Kas Jums jāzina pirms Lenalidomide Krka d.d. lietošanas

Pirms sākat ārstēšanu ar Lenalidomide Krka d.d., Jums jāizlasa visu kombinācijā ar Lenalidomide Krka d.d. lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas.

Nelietojiet Lenalidomide Krka d.d. šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo paredzama **Lenalidomide Krka d.d. kaitīga iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu** (skatīt 2. punktā, „Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem”);

- ja Jums var iestāties grūtniecība, ja vien Jūs neievērojat visus nepieciešamos pasākumus, lai izsargātos no grūtniecības iestāšanās (skatīt 2. punktā, „Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem”). Ja Jums var iestāties grūtniecība, katrā zāļu parakstīšanas reizē ārsts atzīmēs, ka ir veikti visi nepieciešamie pasākumi, un Jūs saņemsiet tam apstiprinājumu;
- ja Jums ir alerģija pret lenalidomīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums, nelietojiet Lenalidomide Krka d.d. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lenalidomide Krka d.d. lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir bijuši pagātnē asins recekļi – Jums ir paaugstināts risks, ka ārstēšanas laikā var veidoties asins recekļi artērijās un vēnās;
- Jums ir jebkādas infekcijas pazīmes – tādas kā klepus un drudzis;
- Jums ir vai jebkad agrāk ir bijusi vīrusu infekcija, it īpaši B hepatīta infekcija, varicella zoster, HIV. Ja šaubāties, konsultējieties ar ārstu. Pacienti – vīrusa nēsātājiem – ārstēšana ar Lenalidomide Krka d.d. var atkārtoti aktivizēt vīrusu. Tas izraisa infekcijas atkārtēšanos. Ārstam jāpārbauda, vai Jums kādreiz ir bijusi B hepatīta infekcija;
- Jums ir nieru darbības traucējumi – ārsts var pielāgot Jūsu Lenalidomide Krka d.d. devu;
- Jums ir bijusi sirdslēkme, kādreiz ir bijis asins receklis vai ja Jūs smēķējat, Jums ir augsts asinsspiediens vai augsts holesterīna līmenis;
- Jums ir bijusi alerģiska reakcija, lietojot talidomīdu (citas zāles multiplās mielomas ārstēšanai), tāda kā izsitumi, nieze, pietūkums, reibonis vai apgrūtināta elpošana);
- Jums pagātnē ir bijusi kāda no šo simptomu kombinācijām: plaši izplatīti izsitumi, apsārtusi āda, augsta ķermeņa temperatūra, gripai līdzīgi simptomi, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, asiņu patoloģijas (eozinofilija), palielināti limfmezgli – tās ir pazīmes smagai ādas reakcijai, ko sauc par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem, kas ir pazīstama arī kā DRESS jeb paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms (skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

Ja jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums, izstāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pēc tās nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums:

- parādās neskaidra redze, tā pazūd vai dubultojas, rodas grūtības runāt, vājums rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai nespēja noturēt līdzsvaru, nepārejošs nejutīgums, samazināta jutība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Tie visi var būt simptomi nopietnai un potenciāli nāvējošai galvas smadzeņu slimībai, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ja Jums šādi simptomi bija pirms ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d., pastāstiet ārstam par jebkādam izmaiņām šajos simptomos.
- parādās elpas trūkums, nogurums, reibonis, sāpes krūtīs, paātrināta sirds darbība vai kāju vai potīšu pietūkums. Tie var būt nopietna stāvokļa, kas pazīstams kā plaušu hipertensija, simptomi (skatīt 4. punktu).

Testi un pārbaudes

Pirms ārstēšanas sākšanas ar Lenalidomide Krka d.d. un tās laikā Jums regulāri veiks asins analīzes. Tas jādara, jo Lenalidomide Krka d.d. var izraisīt asins šūnu, kuras palīdz cīnīties ar infekciju (baltās asins šūnas) un veicina asins recēšanu (trombocīti), skaita samazināšanos. Ārsts lūgs Jūs veikt asins analīzes:

- pirms ārstēšanas,
- katru nedēļu pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās,
- tad vismaz reizi mēnesī pēc tam.

Pirms ārstēšanas ar lenalidomīdu un tās laikā Jums var tikt novērtētas kardiopulmonālu problēmu pazīmes.

Pacientiem ar MDS, kuri lieto Lenalidomide Krka d.d.

Ja Jums ir MDS, Jūsu risks saslimt ar daudz ļaundabīgāku slimību, tā saukto akūto mieloleikozi (AML), iespējams, ir augstāks. Turklāt nav zināms, kā Lenalidomide Krka d.d. ietekmē varbūtību, ka Jūs saslimsiet ar AML. Tādēļ ārsts var veikt testus, lai noteiktu pazīmes, kas ļauj labāk prognozēt saslimšanas ar AML iespējamību ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d. laikā.

Pacientiem ar FL, kuri lieto Lenalidomide Krka d.d.

Ārsts lūgs Jūs veikt asins analīzes:

- pirms ārstēšanas,
- katru nedēļu pirmajās 3 ārstēšanas nedēļās (1 cikls),
- pēc tam reizi 2 nedēļās no 2. līdz 4. ciklam (plašāku informāciju skatīt 3. punktā „Terapijas cikls”),
- pēc tam katra cikla sākumā un vismaz reizi mēnesī.

Ārsts var pārbaudīt, vai Jums nav liels kopējais audzēja apjoms visā ķermenī, ieskaitot kaulu smadzenes. Tas var izraisīt stāvokli, kad audzēji sabrūk un ārkārtīgi izmaina vielu koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt nieru mazspēju (šo stāvokli sauc par audzēja sabrukšanas sindromu).

Ārsts var pārbaudīt Jūsu ādu, lai konstatētu tādas izmaiņas kā sarkani plankumi vai izsitumi.

Ārsts var pielāgot Jums Lenalidomide Krka d.d. devu vai pārtraukt ārstēšanu, pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem un vispārējo stāvokli. Ja Jums slimība diagnosticēta pirmo reizi, ārsts var arī izvērtēt ārstēšanu, ņemot vērā Jūsu vecumu un pašreizējo stāvokli.

Asins nodošana

Jūs nedrīkstat būt asins donors ārstēšanas laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.

Bērni un pusaudži

Lenalidomide Krka d.d. nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki cilvēki un cilvēki ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir vismaz 75 gadi vai vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, ārsts Jūs rūpīgi izmeklēs pirms terapijas sākšanas.

Citas zāles un Lenalidomide Krka d.d.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Tas jādara tāpēc, ka Lenalidomide Krka d.d. var ietekmēt dažu citu zāļu darbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Lenalidomide Krka d.d. darbības veidu.

Īpaši pastāstiet ārstam vai medmāsai par to, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- dažas zāles, ko lieto grūtniecības novēršanai, tādas kā iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi, jo to iedarbība var tikt pārtraukta;
- dažas zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai, tādas kā digoksīnu;
- dažas zāles, ko lieto asiņu šķidrināšanai, tādas kā varfarīnu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem

Grūtniecība

Sievietēm, kuras lieto Lenalidomide Krka d.d.

- Jūs nedrīkstat lietot Lenalidomide Krka d.d., ja esat grūtniece, jo šīm zālēm ir paredzama kaitīga iedarbība uz vēl nedzimušu bērnu.
- Lenalidomide Krka d.d. lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Tāpēc, ja esat sieviete ar reprodiktīvo potenciālu, Jums jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt „Kontracepcija”).
- Ja ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d. laikā Jums iestājas grūtniecība, ārstēšana ir jāpārtrauc, un tas nekavējoties jāpaziņo ārstam.

Vīriešiem, kuri lieto Lenalidomide Krka d.d.

- Ja Jūsu ārstēšanas laikā ar Lenalidomide Krka d.d. Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, Jums tas nekavējoties jāpaziņo ārstam. Jūsu partnerei ieteicams konsultēties ar ārstu.
- Jums arī ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt „Kontracepcija”).

Barošana ar krūti

Lenalidomide Krka d.d. lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai Lenalidomide Krka d.d. nokļūst mātes pienā.

Kontracepcija

Sievietēm, kuras lieto Lenalidomide Krka d.d.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums var iestāties grūtniecība, pat ja Jums tas šķiet maz ticams.

Ja Jums var iestāties grūtniecība:

- Jums tiks veikti grūtniecības noteikšanas testi ārsta uzraudzībā (pirms katra ārstēšanas kursa, vismaz ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas), izņemot gadījumus, ja ir apstiprināts, ka olvadi ir pārgriezti un nosieti, lai neļautu olšūnām nonākt dzemdē (olvadu sterilizācija)

UN

- Jums būs jālieto efektīvas kontracepcijas metodes vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, ārstēšanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ārsts ieteiks Jums atbilstošās kontracepcijas metodes.

Vīriešiem, kuri lieto Lenalidomide Krka d.d.

Lenalidomide Krka d.d. nokļūst vīrieša spermā. Ja Jūsu partnere ir grūtniece vai viņai var iestāties grūtniecība un viņa nelieto efektīvas kontracepcijas metodes, Jums jāizmanto prezervatīvi ārstēšanas laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas beigām, pat tad, ja Jums ir bijusi vazektomija.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc Lenalidomide Krka d.d. lietošanas jūtaties noreibis, noguris, miegains, ja Jums ir griešanās sajūta (*vertigo*) vai neskaidra redze.

3. Kā lietot Lenalidomide Krka d.d.

Lenalidomide Krka d.d. Jums jāizsniedz veselības aprūpes speciālistiem ar pieredzi multiplās mielomas, MDS vai FL ārstēšanā.

- Lietojot Lenalidomide Krka d.d. multiplās mielomas ārstēšanai pacientiem, kuri nav piemēroti kaulu smadzeņu transplantācijai vai kuri ir jau iepriekš ārstēti, zāles lieto kopā ar citām zālēm (skatīt 1. punktu “Kādam nolūkam Lenalidomide Krka d.d. lieto”).
- Lietojot Lenalidomide Krka d.d. multiplās mielomas ārstēšanai pacientiem, kuriem ir veikta kaulu smadzeņu transplantācija, vai MDS ārstēšanai, zāles lieto vienas pašas.
- Lietojot Lenalidomide Krka d.d. folikulāras limfomas ārstēšanai, to nepieciešams lietot kopā ar citu medikamentu – rituksimabu.

Vienmēr lietojiet Lenalidomide Krka d.d. tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Lenalidomide Krka d.d. lietojat kombinācijā ar citām zālēm, sīkākai informācijai par to lietošanu un iedarbību izmantojiet šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Ārstēšanas cikls

Lenalidomide Krka d.d. lieto noteiktās dienās 3 nedēļu (21 dienas) laikā.

- Katra 21 diena tiek saukta par „ārstēšanas ciklu”.
- Atkarībā no cikla dienas Jūs lietosiet vienas vai vairākas zāles. Taču dažas dienas Jūs nelietosiet

nekādas zāles.

- Pēc katra 21 dienas cikla pabeigšanas Jums jāsāk jauns „cikls”, kas ilgs nākamo 21 dienu.

VAI

Lenalidomide Krka d.d. lieto noteiktās dienās 4 nedēļu (28 dienu) laikā.

- Katras 28 dienas tiek sauktas par „ārstēšanas ciklu”.
- Atkarībā no cikla dienas Jūs lietosiet vienas vai vairākas zāles. Taču dažas dienas Jūs nelietosiet nekādas zāles.
- Pēc katra 28 dienu cikla pabeigšanas Jums jāsāk jauns „cikls”, kas ilgs nākamās 28 dienas.

Cik daudz Lenalidomide Krka d.d. jālieto

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts Jums izstāstīs:

- cik daudz Lenalidomide Krka d.d. ir jālieto;
- cik daudz citu zāļu Jums ir jālieto kombinācijā ar Lenalidomide Krka d.d., ja tas ir paredzēts;
- kurās ārstēšanas cikla dienās Jums ir jālieto katras no zālēm.

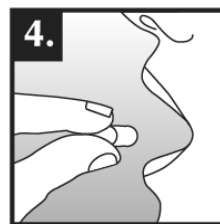
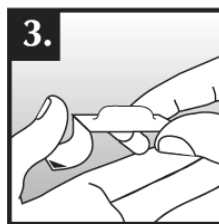
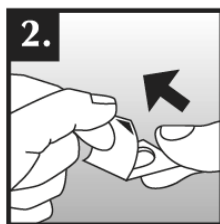
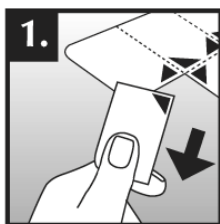
Kā un kad lietot Lenalidomide Krka d.d.

- Kapsulas jānorij veselas, ieteicams, uzdzerot ūdeni.
- Kapsulas nedrīkst lauzt, attaisīt vai sakošļāt. Ja pulveris no salauztas Lenalidomide Krka d.d. kapsulas nokļūst uz ādas, ādu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
- Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem jāvalkā vienreizlietojami cimdi. Pēc tam cimdi uzmanīgi jānovelk, lai nepieļautu iedarbību uz ādas, jāievieto noslēdzamā polietilēna maisā un jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc tam rokas rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Grūtnieces vai sievietes, kurām ir aizdomas, ka viņām varētu būt grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar blisteri vai kapsulu.
- Kapsulas var lietot vai nu kopā ar uzturu, vai arī tukšā dūšā.
- Lenalidomide Krka d.d. jālieto noteiktajās dienās aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Zāļu lietošana

Lai kapsulu izņemtu no blistera:

1. Turiet blisteri pie malām un atdaliet vienu šūnu no blistera, viegli noplēšot pa punktoto līniju ap to.
2. Paceliet uz augšu folijas malu un novelciet pārklājumu.
3. Izkratiet tableti sauļā.
4. Norijiet kapsulu veselu, ieteicams, uzdzerot ūdeni.



Ārstēšanas ar Lenalidomide Krka d.d. ilgums

Lenalidomide Krka d.d. lieto ārstēšanas ciklu veidā; katrs cikls ilgst 21 dienu vai 28 dienas (skatīt augstāk „Terapijas cikls”). Jums jāturpina ārstēšanas cikli, līdz ārsts noteiks tos pārtraukt.

Ja esat lietojis Lenalidomide Krka d.d. vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Lenalidomide Krka d.d. vairāk nekā parakstīts, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Lenalidomide Krka d.d.

esat aizmirsis lietot Lenalidomide Krka d.d. savā parastajā laikā un

- pagājušas mazāk nekā 12 stundas – nekavējoties lietojiet kapsulu;
- pagājušas vairāk nekā 12 stundas – nelietojiet aizmirsto kapsulu. Lietojiet nākamo kapsulu nākamajā dienā parastajā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Lenalidomide Krka d.d. var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Lenalidomide Krka d.d. un nekavējoties dodieties pie ārsta, ja Jūs novērojat kādu no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:

- nātrene, izsitumi, acu, mutes vai sejas pietūkums, apgrūtināta elpošana vai nieze, kas var būt simptomi nopietnām alerģiskām reakcijām, ko sauc par angioedēmu un anafilaktisku reakciju;
- nopietna alerģiska reakcija, kas var sākties ar izsitumiem vienā vietā, taču, turpinot izplatīties, izraisīt plašus visa ķermeņa ādas bojājumus (Stīvensa–Džonsona sindroms un/vai toksiskā epidermas nekrolīze);
- plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, asiņu patoloģijas (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, kas ir pazīstama arī kā DRESS jeb paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms). Skatīt arī 2. punktu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no šādām būtiskām blakusparādībām:

- drudzis, drebuļi, sāpes rīklē, klepus, čūliņas mutē vai kādi citi infekcijas simptomi, ieskaitot infekciju asinsritē (sepsi),
- asiņošana vai asinsizplūdums bez traumas,
- sāpes krūtīs vai kājās,
- elpas trūkums,
- sāpes kaulos, muskuļu vājums, apjukums vai nogurums, ko var būt izraisījis augsts kalcijs līmenis asinīs.

Lenalidomide Krka d.d. ar samazināt balto asins šūnu, kas cīnās ar infekciju, un arī asins šūnu, kas veicina asins sarecēšanu, (trombocītu) skaitu, un tas var izraisīt asinsreces traucējumus, tādus kā asiņošanu no deguna un zilumus.

Lenalidomide Krka d.d. var arī izraisīt asins recekļu veidošanos vēnās (tromboze).

Citas blakusparādības

Svarīgi atzīmēt, ka mazam skaitam pacientu var attīstīties papildu vēža veidi, un ir iespējams, ka šo risku var paaugstināt ārstēšana ar Lenalidomide Krka d.d. Tādēļ ārstam, parakstot Jums Lenalidomide Krka d.d., rūpīgi jānovērtē ieguvums un risks.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem):

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt anēmiju, kuras sekas būs nogurums un vājums;
- izsitumi, nieze;
- muskuļu krampji, muskuļu vājums, sāpes muskuļos, muskuļu sāpes, kaulu sāpes, locītavu sāpes, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs;
- vispārējs pietūkums, ieskaitot roku un kāju pietūkumu;
- vājums, nogurums;
- drudzis un gripai līdzīgi simptomi, ieskaitot drudzi, muskuļu sāpes, galvassāpes, ausu sāpes, klepu un drebuļus;
- tirpšana, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta ādā, sāpes rokās un pēdās, reibonis, trīce;
- samazināta ēstgriba, izmaiņas garšas sajūtā;
- sāpju pastiprināšanās, audzēja lieluma vai apsārtuma ap audzēju palielināšanās;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, vēdera sāpes, grēmas;
- zems kālija vai kalcijs līmenis asinīs;

- vairogdziedzeris darbojas vājāk, nekā tam būtu jādarbojas;
- sāpes kājās (kas var būt trombozes simptoms), sāpes krūtīs vai elpas trūkums (kas var būt simptoms asins recekļiem plaušās, ko sauc par plaušu emboliju);
- visu veidu infekcijas, tostarp deguna blakusdobumu infekcijas, plaušu un augšējo elpceļu infekcijas;
- elpas trūkums;
- neskaidra redze;
- acu apmigošanās (katarakta);
- nieru darbības traucējumi, kas ietver nieru nepareizu darbību vai nespēju saglabāt normālu darbību;
- patoloģiskas izmaiņas aknu darbības testos;
- rādītāju paaugstināšanās aknu analīžu rezultātos;
- olbaltumvielu līmeņa izmaiņas asinīs, kas var izraisīt artēriju pietūkumu (vaskulīts);
- cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs (diabēts);
- cukura līmeņa pazemināšanās asinīs;
- galvassāpes;
- deguna asiņošana;
- sausa āda;
- depresija, garastāvokļa izmaiņas, miega traucējumi;
- klepus;
- asinsspiediena pazemināšanās;
- neskaidra diskomforta sajūta ķermenī, slikta pašsajūta;
- sāpīgs mutes iekaisums, sausa mute;
- dehidratācija.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 lietotājiem):

- sarkano asins šūnu sabrukšana (hemolītiska anēmija);
- specifiskas ādas vēža formas;
- smaganu, kuņģa vai zarnu asiņošana;
- paaugstināts asinsspiediens, lēna, ātra vai neregulāra sirds darbība;
- vielas, kas rodas sarkano asins šūnu normālas vai patoloģiskas sabrukšanas rezultātā, daudzuma palielināšanās;
- paaugstināts iekaisumu signalizējošo proteīnu daudzums;
- ādas toņa maiņa uz tumšāku; zemādas asiņošanas izraisīta ādas krāsas maiņa, ko parasti rada nobrāzumi; pietūkusi āda, pilna ar asinīm; zilumi;
- urīnskābes daudzuma palielināšanās asinīs;
- ādas izsitumi, apsārtums, sprēgāšana, slāņošana vai lobīšanās, nātrene;
- pastiprināta svīšana, svīšana naktīs;
- apgrūtināta rīšana, kakla iekaisums, balss skanējuma traucējumi vai balss izmaiņas;
- iesnas;
- pārmērīga vai daudz mazāka nekā parasti urīna veidošanās vai nespēja kontrolēt urinēšanas brīdi;
- asinis urīnā;
- elpas trūkums, īpaši guļus (kas var būt sirds mazspējas simptoms);
- apgrūtināta erekcijas sasniegšana;
- insults, ģibonis, vertigo (iekšējās auss traucējumi, kuru dēļ šķiet, ka viss griežas), īslaicīgs samaņas zudums;
- sāpes krūtīs, kuras izstaro uz rokām, kaklu, žokli, muguru vai vēderu, svīšanas un elpas trūkuma sajūta, slikta dūša vai vemšana, kas var būt sirdstriekas (miokarda infarkta) simptoms;
- muskuļu vājums, enerģijas trūkums;
- kakla, krūškurvja sāpes;
- drebuļi;
- locītavu pietūkums;
- palēnināta vai bloķēta žults atcece no aknām;
- zems fosfātu vai magnija līmenis asinīs;
- runas traucējumi;
- aknu bojājums;

- līdzsvara traucējumi, grūtības kustēties;
- kurlums, troksnis ausīs (tinnīts);
- nervu sāpes, nepatīkama patoloģiska sajūta, īpaši pieskaroties;
- pārmērīgs dzelzs daudzums organismā;
- slāpes;
- apjukums;
- zobu sāpes;
- kritiens, kā rezultātā var gūt traumu.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 lietotājiem):

- asiņošana galvaskausā;
- asinsrites traucējumi;
- redzes zudums;
- dzimumtieksmes (libido) zudums;
- palielināts urīna daudzums līdz ar sāpēm kaulos un vājumu, kas var būt nieru darbības traucējumu (Fankoni sindroma) simptomi;
- dzeltena ādas, gļotādu vai acu pigmentācija (dzelte), bālas nokrāsas izkārnījumi, tumšas nokrāsas urīns, ādas nieze, izsitumi, sāpes vēderā vai vēdera pietūkums – tie var būt aknu bojājuma (aknu darbības traucējumu) simptomi;
- sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās vai caureja, kas var būt resnās zarnas iekaisuma (tā sauktā kolīta vai tiflīta) simptomi;
- nieru šūnu bojājumi (ko sauc par nieru tubulāro nekrozi);
- ādas krāsas izmaiņas, jutība pret saules gaismu;
- audzēja sabrukšanas sindroms – metaboliskas komplikācijas, kas var rasties vēža ārstēšanas laikā un dažkārt pat bez ārstēšanas. Šīs komplikācijas izraisa mirstošo vēža šūnu sadalīšanās produkti, un tās var ietvert: asins bioķīmijas izmaiņas – augstu kālija, fosfora un urīnskābes līmeni un zemu kalcija līmeni, kas attiecīgi izraisa nieru darbības un sirdsdarbības izmaiņas, krampjus un dažkārt nāvi.
- Asinsspiediena paaugstināšanās asinsvados, kas apgādā plaušas (plaušu hipertensija).

Blakusparādības ar biežumu „**nav zināmi**” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- pēkšņas sāpes vēdera augšējā daļā un/vai mugurā, kas sākumā var būt vieglas, taču pakāpeniski pastiprinās un saglabājas vairākas dienas, kam, iespējams, pievienojas slikta dūša, vemšana, drudzis un ātra sirdsdarbība, – šie simptomi var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma dēļ;
- sēkšana, elpas trūkums vai sauss klepus, kas var būt plaušu audu iekaisuma izraisīti simptomi;
- novēroti reti muskuļaudu sabrukšanas gadījumi (muskuļu sāpes, vājums vai pietūkums), kas var izraisīt nieru darbības traucējumus (rabdomiolīze), daži no tiem – pēc Lenalidomide Krka d.d. lietošanas kopā ar statīnu (zāles, kas pazemina holesterīna līmeni);
- stāvoklis, kas ietekmē ādu un ko izraisa mazo asinsvadu iekaisums līdz ar sāpēm locītavās un drudzi (leikocitoklastisks vaskulīts);
- vēderplēves vai zarnu sieniņas sabrukums. Tas var izraisīt ļoti nopietnu infekciju. Izstāstiet ārstam, ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, slikta dūša, vemšana, asinis izkārnījumos vai izmaiņas zarnu iztukšošanas paradumos;
- vīrusu infekcijas, ieskaitot herpes zoster (pazīstama arī kā jostas roze – vīrusu slimība, kas izraisa uz ādas sāpīgus izsitumus ar čulgām), un B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (kas var izraisīt ādas un acu dzelti, tumši brūnas krāsas urīnu, sāpes vēdera labajā pusē, drudzi un sliktu dūšu vai vemšanu);
- Norobežota orgāna transplantāta (piemēram, nieres, sirds) atgrūšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lenalidomide Krka d.d.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lenalidomide Krka d.d. satur

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra cietā kapsula satur lenalidomīda hidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg vai 25 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas kapsulas saturā ir mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), preželatinētā kukurūzas ciete, vīnskābe (E334) un glicerīna dibehenāts.
- Citas sastāvdaļas kapsulas apvalkā ir:
Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas:
Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīns (E132), drukas tinte (šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas:

Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), indigokarmīns (E132), drukas tinte (šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas:

Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), drukas tinte (šellaka (E904), povidons, titāna dioksīds (E171)).

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas:

Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīns (E132), drukas tinte (šellaka (E904), povidons, titāna dioksīds (E171)).

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas:

Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīns (E132), drukas tinte (šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas:

Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīns (E132), drukas tinte (šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas:

Hipromeloze, karagināns (E407), kālija hlorīds (E508), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), drukas tinte (šellaka (E904), povidons, titāna dioksīds (E171)).

Lenalidomide Krka d.d. ārējais izskats un iepakojums

Lenalidomide Krka d.d. 2,5 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir zaļš, kapsulas korpuss ir zaļš ar uzdrukātu melnu zīmi 2.5. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 4, garums 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 5 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir zils, kapsulas korpuss ir zils ar uzdrukātu melnu zīmi 5. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 2, garums 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 7,5 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir brūns, kapsulas korpuss ir brūns ar uzdrukātu baltu zīmi 7,5. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 1, garums 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 10 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir zaļš, kapsulas korpuss ir brūns ar uzdrukātu baltu zīmi 10. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 0, garums 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 15 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir brūns, kapsulas korpuss ir zils ar uzdrukātu melnu zīmi 15. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 2, garums 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 20 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir zaļš, kapsulas korpuss ir zils ar uzdrukātu melnu zīmi 20. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 1, garums 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. 25 mg cietās kapsulas (kapsulas):

Kapsulas vāciņš ir brūns, kapsulas korpuss ir brūns ar uzdrukātu baltu zīmi 25. Kapsulas saturs ir balts līdz dzeltenī balts vai līdz brūni balts pulveris. Cietās kapsulas izmērs: 0, garums 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. ir pieejams kastītēs, kas satur 7 x 1 vai 21 x 1 cieto kapsulu noplēšot atveramos, dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija
KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjeveca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Horvātija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.