

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Polalid 2,5 mg cietās kapsulas
Polalid 5 mg cietās kapsulas
Polalid 7,5 mg cietās kapsulas
Polalid 10 mg cietās kapsulas
Polalid 15 mg cietās kapsulas
Polalid 20 mg cietās kapsulas
Polalid 25 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Polalid 2,5 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 2,5 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 25,25 mg laktozes.

Polalid 5 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 5 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 50,5 mg laktozes.

Polalid 7,5 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 7,5 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 75,75 mg laktozes.

Polalid 10 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 10 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 101,0 mg laktozes.

Polalid 15 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 15 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 151,5 mg laktozes.

Polalid 20 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 20 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 202,2 mg laktozes.

Polalid 25 mg cietās kapsulas
Katra kapsula satur 25 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību: laktoze.
Katra kapsula satur 252,5 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Polalid 2,5 mg:	4. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir zaļa. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.
Polalid 5 mg:	4. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir zila. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.
Polalid 7,5 mg:	2. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir pelēka un zaļa. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.
Polalid 10 mg:	2. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir balta un zaļa. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.
Polalid 15 mg:	0. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir balta un zila. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.
Polalid 20 mg:	0. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir zila un zaļa. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.
Polalid 25 mg:	0el. izmēra cieta želatīna kapsula. Korpusa un vāciņa krāsa ir balta. Kapsula satur baltu vai gandrīz baltu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Multiplā mieloma

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

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

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

Mielodisplastiskie sindromi

Polalid kā monoterapija ir paredzēts no transfūzijas atkarīgas anēmijas zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastisku sindromu dēļ, kas saistīti ar atsevišķu 5q del. citoģenētisku pataloģiju, ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kad citas terapijas izvēle nav pietiekama vai atbilstoša.

Folikulāra limfoma

Polalid 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 Polalid jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža terapiju izmantošanā.

Visām tālāk aprakstītajām indikācijām:

- deva tiek pielāgota, pamatojoties uz klīnisko un laboratorijas analīžu atradi (skatīt 4.4. apakšpunktu);

- devas pielāgošana 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 parastajā lietošanas laikā, pacientam nav jālieto 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 rodas nepanesība.

- *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 devas var samazināt 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 dienai, lenalidomīda dozēšana tiks pārtraukta vismaz atlikušajā pašreizējā 28 dienu ciklā.

- *Absolūtais neitrofilo leukocītu 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 novērotā toksicitāte Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja novērotas citas no devas atkarīgās hematoloģiskās toksicitātes	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu Atsākt lenalidomīda lietošanu sākuma devā vienu reizi dienā Atsākt lenalidomīda lietošanu vienu reizi dienā 1. devas līmenī
Katra turpmākā samazināšanās zem $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 neutropēnija 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 augstākajā devas līmenī (līdz pat sākuma devai), ja ir uzlabojusies kaulu smadzeņu funkcija (nekādas hematoloģiskas toksicitātes vismaz 2 secīgos ciklos: 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. Bortezomibs 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. Papildu informāciju 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 devas var samazināt neatkarīgi.

- Trombocitopēnija

Ja trombocītu skaits	Ieteicamais kurss
Samazinās līdz $< 30 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu 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) – neutropēnija

Ja ANS	Ieteicamais kurss ^a
Pirmo reizi samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 1 \times 10^9/l$, ja neutropēnija ir vienīgā novērotā toksicitāte	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ 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

- 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 $< 25 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 25 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu Atsākt lenalidomīda un melfalāna lietošanu -1. devas līmenī
Katra turpmākā samazināšanās zem $30 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā novērotā 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 -1. devas līmenī vienu reizi dienā
Katra turpmākā samazināšanās zem $< 0,5 \times 10^9/l$ 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.

- Lenalidomīda uzturošā terapija pacientiem, kuriem 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 vienu 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 vienu 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 vienu reizi dienā, ja tā ir panesama.

- *Trombocitopēnija*

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

- *Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija*

Ja ANS	Ieteicamā terapija ^a
Samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā novērotā toksicitāte	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu 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 zemākā 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.

Vismaz vienu reizi iepriekš ārstēta multiplā mieloma

Ārstēšanu ar lenalidomīdu nedrīkst uzsākt, 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 jāizvērtē, kāda deksametazona deva jālieto, ņemot vērā pacienta stāvokli un slimību.

- *Devas samazināšanas pakāpes*

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 ārstēšanu ar lenalidomīdu Atsākt lenalidomīda lietošanu -1. devas līmenī
Katra turpmākā samazināšanās $< 30 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 30 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu 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
Samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu Atsākt lenalidomīda lietošanu sākuma devā vienu reizi dienā
Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ja neitropēnija ir vienīgā novērotā toksicitāte	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 ārstēšanu ar lenalidomīdu Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1., -2. vai -3. devas līmenis).

^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 $< 25 \times 10^9/l$ 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 $\geq 50 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1., -2. vai -3. devas līmenis)

Lenalidomīda lietošanas pārtraukšana

Pacientiem, kuriem 4 mēnešu laikā kopš terapijas uzsākšanas nav vismaz neliela eritroīda atbildes reakcija, kas izpaužas kā nepieciešamības pēc asins pārliešanas samazināšanās vismaz par 50% vai, ja asinis netiek pārlietas, kā hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās par 1g/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 (i.v.) 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 pielāgošanu 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 pilnas asinsainas analīzi (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).

Folikulāra limfoma (FL)

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

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

Lenalidomīda lietošanu var 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. Jānodrošina strauja intravenoza hidratācija un attiecīga medicīniska ārstēšana 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. - 4. pakāpes ASS jāpārtrauc lenalidomīda lietošana un katru nedēļu vai atbilstoši klīniskajām indikācijām jānozīmē bioķīmiskās analīzes. Jānodrošina strauja intravenoza hidratācija un attiecīga medicīniska ārstēšana atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, līdz tiek novērstas elektrolītu izmaiņas.

Pēc ārsta ieskatiem nozīmēt rasburikāzes terapiju un hospitalizēt pacientu. Kad ASS samazinās 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) var turpināt lenalidomīda lietošanu bez devas lietošanas pārtraukšanas vai devas pielāgošanas. Pēc ārsta ieskatiem var lietot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL), īslaicīgas darbības kortikosteroīdus un/vai narkotiskos pretsāpju līdzekļus. Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes AUR ārstēšana ar lenalidomīdu jāpārtrauc un jāuzsāk NSPL, kortikosteroīdu un/vai narkotisko pretsāpju līdzekļu terapija. Kad AUR samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei, atsākt lenalidomīda lietošanu vienā devas līmenī visu atlikušā cikla laiku. Pacientus var 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 atbilstoši ārsta ieskatiem jāatsāk nākamajā zemākajā 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 gadījumā vai aizdomu gadījumā par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) vai zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*), un zāļu lietošanu nedrīkst atsākt, ja tā pārtraukta šo reakciju dēļ.

Īpašas pacientu grupas

- **Pediatrikā populācija**

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

- **Gados vecāki cilvēki**

Pašlaik pieejamie farmakokinētikas dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā. Lenalidomīds ir lietots klīniskajos pētījumos multiplās mielomas pacientiem līdz 91 gada vecumam un mielodisplastisko sindromu pacientiem līdz 95 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tā kā gados vecākiem pacientiem ir vairāk iespējami pavājināta nieru darbība, rūpīgi jāizvēlas deva un būtu vēlams 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 katrā 28 dienu terapijas ciklā.

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, kuru dēļ terapija tika pārtraukta, sastopamība.

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, procentuālais 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 gados vecākiem cilvēkiem.

Mielodisplastiskie sindromi

Pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu, nenovēroja vispārējas drošuma un efektivitātes atšķirības, salīdzinot 65 gadus un vecākus pacientus ar jaunākiem pacientiem.

Folikulāra limfoma

Kopējais nevēlamu blakusparādību rādītājs 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 efektivitātes atšķirības.

- 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). Izvēloties devu, jāievēro piesardzība, un ieteicama 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, 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 ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg vienu reizi dienā ¹
Smagi nieru darbības traucējumi	7,5 mg vienu reizi dienā ²

(CLCr < 30 ml/min, dialīze nav nepieciešama)	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 līmenis*	2,5 mg katru otro dienu (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)	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 divas reizes nedēļā (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)
Dialīzes dienās deva jālieto pēc dialīzes.		

* 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 panesamība.

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, kas uzskatīta par saistītu ar lenalidomīdu, nesamazināt devu mazāk par 5 mg katru otro dienu vai 2,5 mg vienu reizi 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 iepriekš.

• 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.

Polalid kapsulas jālieto iekšķīgi noteiktajās dienās aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai sakošlāt. Kapsulas jānorij veselas, ieteicams, uzdzerot ūdeni, neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ieteicams uzspiest tikai uz kapsulas viena gala, lai to izņemtu no blistera, tādējādi pazeminot kapsulas deformēšanas vai salaušanas risku.

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 uzsākšanas 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 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.

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

Kritēriji, kas norāda uz reproduktīvā potenciāla trūkumu sievietēm

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;
- bilaterāla salpingoovarektomija vai histerektomija anamnēzē;
- 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 piekrist 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.

Farmakokinētikas dati 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, piemēram, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, jāatbilst šādiem nosacījumiem:

- izprot paredzamo teratogēno risku, stājoties dzimumattiecībās ar grūtnieci vai sievieti, kurai ir reproduktīvais potenciāls;
- izprot prezervatīva izmantošanas nepieciešamību, stājoties dzimumattiecībās 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 Polalid vai drīz pēc tam, kad viņš pārtraucis lietot Polalid, un ka sieviešu dzimuma partneri ir ieteicams nosūtīt pārbaudei un konsultācijai pie ārsta, kas 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;
- olvadu 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 pacientēm ar multiplo mielomu, un mazākā mērā, lietojot lenalidomīda monoterapiju pacientēm ar multiplo mielomu un mielodisplastiskiem sindromiem, kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi nav ieteicami (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Ja paciente pašlaik lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, viņai ir jāpāriet uz vienu no iepriekš minētajām efektīvas kontracepcijas metodēm. Venozās trombembolijas risks saglabājas 4–6 nedēļas pēc kombinētas perorālās kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas. Steroīdo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta vienlaicīgas ārstēšanas ar deksametazonu laikā (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 ievietošanas laikā un asins zuduma dēļ menstruāciju laikā, kas var apdraudēt pacientes ar neitropēniju vai trombocitopēniju.

Grūtniecības tests

Atbilstoši vietējai praksei sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāveic medicīniski kontrolēti grūtniecības testi ar minimālo jutību 25 mSV/ml, kā norādīts turpmāk. 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 vismaz 4 nedēļas ir lietojusi efektīvu kontracepciju, ir jāveic medicīniski kontrolēts grūtniecības tests. Testam jāapliecina, 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 neizlietotās 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 jāvalkā vienreizējās lietošanas 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, kas paraksta šīs zāles, vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti jāinformē par paredzamo teratogēno risku un stingrajiem 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 stingri kontrolētu lietošanu neregistrētām indikācijām (*off-label use*) valstī. 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 var parakstīt maksimālajam ārstēšanas ilgumam 4 nedēļas saskaņā ar apstiprināto indikāciju devu shēmām (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 un mielodisplastiskiem sindromiem 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 paaugstinātu arteriālas 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 zemāks 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 novēršamos riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju). Vienlaicīga lietošana ar eritropoēzes līdzekļiem vai trombembolijas gadījumi anamnēzē arī var paaugstināt trombozes risku šiem pacientiem. Tāpēc eritropoēzes līdzekļi vai citi līdzekļi, kas var paaugstināt trombozes risku, piemēram, hormonus aizvietojoša terapija, jālieto ar piesardzību multiplās mielomas pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu ar deksametazonu. Eritropoēzes līdzekļu lietošana jāpārtrauc, ja hemoglobīna koncentrācija ir virs 12 g/dl.

Pacientiem un ārstiem ieteicams pievērst uzmanību trombembolijas pazīmēm un 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 individuālā pacienta riska pamatfaktoru izvērtēšanas.

Ja pacientam ir jebkādi trombemboliski gadījumi, ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk standarta antikoagulantu terapija. Ja pacienta stāvoklis, ārstējot ar antikoagulantiem, ir stabilizēts un visas trombembolijas radītās komplikācijas izārstētas, drīkst atsākt ārstēšanu ar lenalidomīdu ar sākotnējo devu atbilstoši 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 lenalidomīda terapijas nedēļas un pēc tam katru mēnesi jānosaka pilna asins aina, ieskaitot leukocītu skaitu un formulu, trombocītu

skaitu, hemoglobīnu un hematokrītu. Folikulāras limfomas gadījumā kontroles shēmai ir jābūt 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 samazināšana (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 pazīmēm un 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, kuriem veikta ASCT un kuri 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 uzsākšanas] 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 vienlīdz 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 pazīmēm un simptomiem, ieskaitot petehijas 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, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu

4. pakāpes neitropēnija pacientu grupā, kurā lenalidomīdu lietoja kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu (RVd), tika novērota retāk nekā Rd salīdzināmo zāļu grupā (2,7%, salīdzinot ar 5,9%) pētījumā SWOG S0777. 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, kuriem nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar mazu deksametazona devu

4. pakāpes neitropēnija pacientu grupās, kurās 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 klīniskajos 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 ārstēto pacientu, kam sekoja ar 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 iepriekšēju 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

Lenalidomīda un rituksimaba kombinētā terapija 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. Terapijas sākumā un pēc tam ieteicams 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 neiropatija nebija biežāka.

Lenalidomīda lietošana kombinācijā ar intravenozi ievadītu bortezomibu un deksametazonu multiplās mielomas pacientiem ir saistīta ar biežāku perifēriskās neiropatijas sastopamību. Sastopamība bija retāka, ja bortezomibu ievadīja subkutāni. Papildu informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā un bortezomiba zāļu aprakstā.

Audzēja uzliesmojuma reakcija un audzēja sabrukšanas sindroms

Lenalidomīda pretaudzēju aktivitātes dēļ var rasties komplikācija audzēja sabrukšanas sindroms (ASS). Ziņots par ASS un audzēja uzliesmojuma reakcijas (AUR) gadījumiem, ieskaitot letālus gadījumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). ASS un AUR riskam ir pakļauti pacienti, kuriem ir augsta audzēja slodze pirms terapijas uzsākšanas. Šo pacientu ārstēšana ar lenalidomīdu jāuzsāk piesardzīgi. Šie pacienti rūpīgi jākontrolē, īpaši pirmā cikla laikā un palielinot devu, un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

- Folikulāra limfoma

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

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Ziņots par alerģiskām reakcijām, tai skaitā angioedēmu, anafilaktiskām reakcijām, un smagām ādas reakcijām, tai skaitā 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 lietoja lenalidomīdu 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 Polalid 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, kas saņēma lenalidomīdu, un 0,58 uz 100 cilvēkgadiem pacientu grupās, kas 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, kas saņēma lenalidomīdu, un 1,05 uz 100 cilvēkgadiem pacientu grupās, kas saņēma placebo (1,26 uz 100 cilvēkgadiem pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu pēc ASCT, un 0,60 uz 100 cilvēkgadiem, kas nelietoja lenalidomīdu pēc ASCT).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas 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 stāvokļa mainīgie parametri, ieskaitot kompleksu citoģenētiku, ir saistīti ar progresēšanu līdz AML pacientiem, kuriem nepieciešama asins pārliešana un ir (5q) del. patoloģija. Apvienotajā divu lenalidomīdu klīnisko pētījumu analīzē zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastisku sindromu pacientiem ar kompleksu citoģenētiku bija augstākais novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā kumulatīvais risks (38,6%). Aprēķinātais 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 klīniskajā pētījumā zema vai 1. līmeņa vidēja riska mielodisplastiskā sindroma gadījumā (MDS-004) *post hoc* analīzē aprēķinātais 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 kritēriju) un 3,6% pacientiem ar IHĶ p53 negativitāti ($p=0,0038$) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Otrs primārs laundabīgs audzējs folikulāras limfomas gadījumā

Recidivējošas/refraktāras iNHL pētījumā, kurā piedalījās 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 vēzi) 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 vēzi vai bazālo šūnu karcinomu.

Ārstiem jākontrolē 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 novirzēm aknu funkcionālajos testos, kas parasti bija asimptomātiskas un atgriezeniskas 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 vienlaicīgi ir vīrusa izraisīta aknu infekcija, vai ja lenalidomīdu kombinē ar zālēm, par kuru saistību ar aknu darbības traucējumiem ir zināms.

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, kuriem nav piemērota transplantācija, un lenalidomīda uzturošās terapijas laikā, salīdzinot ar placebo pacientiem ar NDMM, kuriem veikta ASCT. ≥ 3 pakāpes infekcijas neitropēnijas kontekstā radās mazāk nekā vienai trešdaļai pacientu. Pacienti ar zināmiem infekciju riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro. Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, tiklīdz parādās infekcijas pirmās pazīmes (piemēram, klepus, drudzis utt.), tādējādi ļaujot agrīni uzsākt ārstēšanu, lai samazinātu smagumu.

Vīrusu reaktivācija

Pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu, ir ziņots par vīrusu reaktivāciju, tai skaitā 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 vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu, kā arī uzsākt 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 uzsākta 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, kam ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Pacientiem, kuri iepriekš bijuši inficēti ar HBV, tai skaitā anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem, lietojot lenalidomīdu, jāievēro piesardzība. Šie pacienti rūpīgi jānovēro visu ārstēšanas laiku, vai nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Lietojot lenalidomīdu ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tai skaitā letāliem. Par PML tika ziņots vairākus mēnešus vai 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 jāpārbauda pacienti un diferenciāldiagnostikā ir jāņem vērā 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 novērtējumam ir jāpamatojas uz neiroloģisko izmeklējumu rezultātiem, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēldiagnostiku un cerebrālo šķidruma analīzi, lai noteiktu Džona Kaningema vīrusa (JCV) DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), vai galvas smadzeņu biopsijas rezultātiem, lai noteiktu JCV. Negatīvs JCV PĶR rezultāts neizslēdz PML. Ja nav noteikta cita diagnoze, var būt nepieciešama papildu novērošana un izmeklēšana.

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

Pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacienti

Par 75 gadiem vecākiem pacientiem, ar 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 lielāku kataraktas sastopamību. Ieteicama regulāra redzes pārbaude.

Laktozes nepanesība

Polalid kapsulas satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eritropoēzes līdzekļi vai citi līdzekļi, kas var paaugstināt trombozes risku, piemēram, hormonus aizvietojošā terapija, multiplās mielomas pacientiem, kuri saņem lenalidomīdu ar deksametazonu, ir jālieto ar piesardzīgi (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. Tādēļ indukcija, kas izraisa zāļu, ieskaitot hormonālo kontracepcijas līdzekļu, efektivitātes samazināšanos nav paredzama, ja lenalidomīdu lieto monoterapijā. 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 samazināties. Jāveic efektīvi pasākumi, lai izvairītos no grūtniecības (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Varfarīns

Vienlaicīga vairāku 10 mg lenalidomīda 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 (vienlaicīga ārstēšana ar deksametazonu) pastāv mijiedarbība. Deksametazons ir vājš līdz vidēji spēcīgs enzīmu induktors, un tā ietekme uz varfarīnu nav zināma. Ārstēšanas laikā ieteicama rūpīga varfarīna koncentrācijas kontrole.

Digoksīns

Vienlaicīga 10 mg lenalidomīda lietošana vienu reizi dienā pastiprināja 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 kopā ar lenalidomīdu, ir paaugstināts rabdomiolīzes risks, kas var vienkārši summēties. Nepieciešama pastiprināta klīnisko un laboratorisko rādītāju kontrole, īpaši pirmajās ārstēšanas nedēļās.

Deksametazons

Vienlaicīga vienas vai vairāku deksametazona devu (40 mg vienu reizi dienā) lietošana klīniski nozīmīgi neietekmēja vairāku lenalidomīda 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. Spēcīga P-gp inhibitora hinidīna vairāku devu (600 mg divas reizes dienā) vai vidēji spēcīga P-gp inhibitora/substrāta temsirolīma (25 mg) vienlaicīga lietošana klīniski nozīmīgi neietekmēja 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), ja vien nav pārliecinošu 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 partnerei 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 3 dienas pēc vielas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā un, ņemot vērā īpašas pacientu grupas ar pagarinātu eliminācijas laiku, piemēram, pacientus ar nieru darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, terapijas laikā, jāpārtraucot

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 kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lenalidomīds izdalās cilvēka pienā. Tāpēc ārstēšanas laikā ar lenalidomīdu bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumā ar žurkām, ja lenalidomīda devas bija līdz 500 mg/kg (apmēram no 200 līdz 500 reizēm lielāka deva nekā attiecīga deva 25 mg un 10 mg cilvēkam, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu), nevēlama iedarbība uz fertilitāti un toksiska ietekme uz vecākiem 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

Nevēlamo blakusparādību noteikšanai pētījumā 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 nevēlamās blakusparādības, kas radās pēc uzturošās terapijas uzsākšanas, 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 gadījumā 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 uzsākšanas]) pētījumā CALGB 100104.

Pētījumā IFM 2005-02 nevēlamās 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 nevēlamās blakusparādības, ko lenalidomīda uzturošās terapijas grupā novēroja biežāk nekā placebo lietotājiem, bija neitropēnija (79,0% [71,9% pēc uzturošās terapijas uzsākšanas]), 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, lietojot lenalidomīdu kombinācijā ar intravenozi ievadītu bortezomību un deksametazonu, 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, lietojot lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, tika novērotas biežāk nekā lenalidomīda kombinācijā ar deksametazonu, bija: nogurums (73,7%), perifēriskā neiropātija (71,8%), trombocitopēnija (57,6%), aizcietējums (56,1%), hipokalcēmija (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, lietojot lenalidomīdu kombinācijā ar mazas devas deksametazonu (Rd un Rd18), tika novērotas biežāk ($\geq 5\%$) nekā lietojot melfalānu, prednizonu un talidomīdu (MPT), bija:

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

Nevēlamās 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, kuri nav piemērota transplantācija un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

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

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

Nevēlamās blakusparādības, ko, lietojot MPR+R un MPR+ p, novēroja biežāk nekā lietojot MPp+p, bija neitropēnija (83,3%), anēmija (70,7%), trombocitopēnija (70,0%), leukopēnija (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 pacients lietoja placebo/deksametazona kombināciju.

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, ko, lietojot lenalidomīdu/deksametazonu, novēroja biežāk nekā lietojot placebo/deksametazona kombināciju, 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, lietojot lenalidomīdu un deksametazonu, tika novērotas biežāk nekā lietojot placebo un deksametazonu, 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

Pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem lenalidomīda vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem par kopumā 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.

Lielākajai 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 nevēlamās 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

Lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas vispārējais drošuma profils pacientiem ar iepriekš ārstētu folikulāru limfomu pamatojas uz 294 pacientu datiem, kas iegūti 3. fāzes randomizētā, kontrolētā pētījumā NHL-007. Papildus 5. tabulā ir iekļautas atbalstošā pētījumā NHL-008 novērotās blakusparādības.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, ko 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 (ar vismaz 2% lielāku biežumu grupu salīdzinājumā), bija neitropēnija (58,2%), caureja (30,8%), leukopēnija (28,8%), aizcietējums (21,9%), klepus (21,9%) un nogurums (21,9%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kurus ārstēja ar lenalidomīdu, uzskaitītas turpmāk atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. 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 ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Kopsavilkums tabulas veidā par MM monoterapiju

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 saturošajās grupās, kurās terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai, salīdzinot ar placebo grupām pivotālos multiplās mielomas pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar

multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīda uzturošo terapiju

Orgānu sistēmu klase /ieteicamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Loti bieži</u> Pneimonija ^{◇, a} , augšējo elpceļu infekcijas, neitropēniska infekcija, bronhīts [◇] , gripa [◇] , gastroenterīts [◇] , sinusīts, nazofaringīts, rinīts <u>Bieži</u> Infekcija [◇] , urīnceļu infekcija ^{◇, *} , apakšējo elpceļu infekcija, plaušu infekcija [◇]	<u>Loti bieži</u> Pneimonija ^{◇, a} , neitropēniska infekcija <u>Bieži</u> Sepse ^{◇, b} , bakteriēmija, plaušu infekcija [◇] , bakteriālas apakšējo elpceļu infekcija, 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>Loti bieži</u> Neitropēnija ^{^, ◇} , febrila neitropēnija ^{^, ◇} , trombocitopēnija ^{^, ◇} , anēmija, leukopēnija [◇] , limfopēnija	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija ^{^, ◇} , febrila neitropēnija ^{^, ◇} , trombocitopēnija ^{^, ◇} , anēmija, leukopēnija [◇] , limfopēnija <u>Bieži</u> Pancitopēnija [◇]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Loti bieži</u> Hipokaliēmija	<u>Bieži</u> Hipokaliēmija, dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti 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 videnes slimības	<u>Loti bieži</u> Klepus <u>Bieži</u> Aizdusa [◇] , rinoreja	<u>Bieži</u> Aizdusa [◇]
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Loti 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>Loti bieži</u> Izmainīti aknu funkcionālie testi	<u>Bieži</u> Izmainīti aknu funkcionālie testi
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Loti bieži</u> Izsitumi, sausa āda	<u>Bieži</u> Izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Muskuļu spazmas	

	<u>Bieži</u> Mialģija, sāpes kaulos un muskuļos	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<u>Loti bieži</u> Nogurums, astēnija, drudzis	<u>Bieži</u> Nogurums, astēnija

^o Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas kā nopietnas klīniskos pētījumos pacientiem ar NDMM, kuriem veikta ASCT.

* Attiecas tikai uz nopietnām zāļu nevēlamām blakusparādībām.

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

^a Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „pneimonija” ietver šādus ieteicamos terminus (PT – *preferred term*): bronhopneimonija, lobāra pneimonija, *Pneumocystis jiroveci* pneimonija, pneimonija, *Klebsiella* pneimonija, *Legionella* pneimonija, mikoplazmu pneimonija, pneimokoku pneimonija, streptokoku pneimonija, vīrusu pneimonija, plaušu slimības, pneimonīts.

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

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

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

Kopsavilkums tabulas veidā par MM kombinēto terapiju

Tabulā turpmāk apkopoti multiplās mielomas pētījumos, kuros izmantoja kombinēto 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. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, deksametazonu vai melfalānu un prednizonu

Orgānu sistēmu klase/ ieteicamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Loti bieži</u> Pneimonija ^{o,oo} , augšējo elpceļu infekcija ^o , bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportunistiskas infekcijas) ^o , nazofaringīts, faringīts, bronhīts ^o , rinīts <u>Bieži</u> Sepsē ^{o,oo} , plaušu infekcija ^{oo} , urīnceļu infekcija ^{oo} , sinusīts ^o	<u>Bieži</u> Pneimonija ^{o,oo} , bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportunistiskas infekcijas) ^o , celulīts ^o , sepsē ^{o,oo} , plaušu infekcija ^{oo} , bronhīts ^o elpceļu infekcija ^{oo} , urīnceļu infekcija ^{oo} , infekciozs enterokolīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<u>Retāk</u> Bazālo šūnu karcinoma ^{^,o} , plakanšūnu ādas vēzis ^{^,o,*}	<u>Bieži</u> Akūta mieloleikoze ^o , mielodisplastiskais sindroms ^o , ādas plakanšūnu vēzis ^{^,o,**} <u>Retāk</u> T-šūnu tipa akūta mieloleikoze ^o , bazālo šūnu vēzis ^{^,o} , audzēja sabrukšanas sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija ^{^,o,oo} , trombocitopēnija ^{^,o,oo} , anēmija ^o , hemorāģiski traucējumi [^] , leukopēnijas, limfopēnija	<u>Loti bieži</u> Neitropēnija ^{^,o,oo} , trombocitopēnija ^{^,o,oo} , anēmija ^o , leukopēnijas, limfopēnija <u>Bieži</u>

	<u>Bieži</u> Febrila neitropēnija ^{^,◇} , pancitopēnija ^{◇◇} <u>Retāk</u> Hemolīze, autoimūna hemolītiskā anēmija, hemolītiskā anēmija	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>Loti bieži</u> Hipokaliēmija ^{◇,◇◇} , hiperglikēmija, hipoglikēmija, hipokalcēmija [◇] , hiponatrēmija [◇] , dehidratācija ^{◇◇} , samazināta ēstgriba ^{◇◇} , samazināta ķermeņa masa <u>Bieži</u> Hipomagnēmija, hiperurikēmija, hiperkalcēmija ⁺	<u>Bieži</u> Hipokaliēmija ^{◇,◇◇} , hiperglikēmija, hipokalcēmija [◇] , cukura diabēts [◇] , hipofosfatēmija, hiponatrēmija [◇] , hiperurikēmija, podagra, dehidratācija ^{◇◇} , samazināta ēstgriba ^{◇◇} , samazināta ķermeņa masa
Psihiskie traucējumi	<u>Loti bieži</u> Depresija, bezmiegs <u>Retāk</u> Dzimumtieksmes zudums	<u>Bieži</u> Depresija, bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Perifēriskas neiropātijas ^{◇◇} , parestēzija, reibonis ^{◇◇} , trīce, garšas traucējumi, galvassāpes <u>Bieži</u> Ataksija, līdzsvara traucējumi, sinkope ^{◇◇} , neiralģija, dizestēzija	<u>Loti bieži</u> Perifēriskas neiropātijas ^{◇◇} <u>Bieži</u> Cerebrovaskulārs notikums [◇] , reibonis ^{◇◇} , sinkope ^{◇◇} , neiralģija <u>Retāk</u> Intrakraniāla asiņošana [^] , pārejoša išēmiska lēkme, cerebrāla išēmija
Acu bojājumi	<u>Loti bieži</u> Katarakta, 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 ekstrasistolēs	<u>Bieži</u> Miokarda infarkts (ieskaitot akūtu) ^{^,◇} , priekškambaru mirdzēšana ^{◇,◇◇} , sastrēguma sirds mazspēja [◇] , tahikardija, sirds mazspēja ^{◇,◇◇} , miokarda išēmija [◇]

<p>Asinsvadu sistēmas traucējumi</p>	<p><u>Loti bieži</u> Venoza trombembolija[^], galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija^{^,◊,◊◊}, hipotensija^{◊◊}</p> <p><u>Bieži</u> Hipertensija, ekhimoze[^]</p>	<p><u>Loti bieži</u> Venoza trombembolija[^], galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija^{^,◊,◊◊}</p> <p><u>Bieži</u> Vaskulīts, hipotensija^{◊◊}, hipertensija</p> <p><u>Retāk</u> Išēmija, perifēra išēmija, intrakraniālā venozā sinusa tromboze</p>
<p>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</p>	<p><u>Loti bieži</u> Aizdusa^{◊,◊◊}, deguna asiņošana[^], klepus</p> <p><u>Bieži</u> Disfonija</p>	<p><u>Bieži</u> Respirators distress[◊], aizdusa^{◊,◊◊}, pleirītiskas sāpes^{◊◊}, hipoksija^{◊◊}</p>
<p>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</p>	<p><u>Loti bieži</u> Caureja^{◊,◊◊}, aizcietējums[◊], sāpes vēderā^{◊◊}, slikta dūša, vemšana^{◊◊}, dispepsija, sausa mute, stomatīts</p> <p><u>Bieži</u> Kuņģa-zarnu trakta asiņošana (ieskaitot rektālu asiņošana, hemoroidālu asiņošana, peptiskas čūlas asiņošana un smaganu asiņošana)^{^,◊◊}, disfāģija</p> <p><u>Retāk</u> Kolīts, tiflīts</p>	<p><u>Bieži</u> Kuņģa-zarnu trakta asiņošana^{^,◊,◊◊}, tievās zarnas nosprostojums^{◊◊}, caureja^{◊◊}, aizcietējums[◊], sāpes vēderā^{◊◊}, slikta dūša, vemšana^{◊◊}</p>
<p>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</p>	<p><u>Loti bieži</u> Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis</p> <p><u>Bieži</u> Hepatocelulārs bojājums^{◊◊}, izmainīti aknu funkcionālie testi[◊], hiperbilirubinēmija</p> <p><u>Retāk</u> Aknu mazspēja[^]</p>	<p><u>Bieži</u> Holestāze[◊], hepatotoksicitāte, hepatocelulārs bojājums^{◊◊}, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, izmainīti aknu funkcionālie testi[◊]</p> <p><u>Retāk</u> Aknu mazspēja[^]</p>
<p>Ādas un zemādas audu bojājumi</p>	<p><u>Loti bieži</u> Izsitumi^{◊◊}, nieze</p> <p><u>Bieži</u> Nātrene, hiperhidroze, sausa āda, ādas hiperpigmentācija, ekzēma, eritēma</p> <p><u>Retāk</u></p>	<p><u>Bieži</u> Izsitumi^{◊◊}</p> <p><u>Retāk</u> Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem^{◊◊}</p>

	Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem ^{◇◇} , ādas krāsas izmaiņas, fotosensitivitātes reakcija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Loti bieži</u> Muskuļu vājums ^{◇◇} , muskuļu spazmas, sāpes kaulos [◇] , sāpes un diskomforta sajūta skeleta muskuļos un saistaudos (tajā skaitā muguras sāpes ^{◇,◇◇}), sāpes ekstremitātēs, mialģija, artralģija [◇] <u>Bieži</u> Locītavu pietūkums	<u>Bieži</u> Muskuļu vājums ^{◇◇} , sāpes kaulos [◇] , skeleta-muskuļu un saistaudu sāpes (tajā skaitā muguras sāpes ^{◇,◇◇}) <u>Retāk</u> Locītavu pietūkums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Nieru mazspēja (ieskaitot akūtu) ^{◇,◇◇} <u>Bieži</u> Hematūrija [^] , urīna aizture, 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 ievadīšanas vietā	<u>Loti bieži</u> Nogurums ^{◇,◇◇} , tūska (ieskaitot perifēru tūsku), drudzis ^{◇,◇◇} , astēnija, gripai līdzīgas slimības sindroms (ieskaitot pireksiju, klepu, mialģiju, sāpes kaulos un muskuļos, galvassāpes un drebuļus) <u>Bieži</u> Sāpes krūtīs, letarģija	<u>Loti bieži</u> Nogurums ^{◇,◇◇} <u>Bieži</u> Perifēra tūska, drudzis ^{◇,◇◇} , 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 [^]	

^{◇◇} Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas kā nopietnas klīniskajos pētījumos NDMM pacientiem, kuri bija lietojuši lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu.

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

[◇] Blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos tika ziņotas kā nopietnas multiplās mielomas pacientiem, kas tika ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu vai ar melfalānu un prednizonu.

⁺ Attiecas tikai uz nopietnām zāļu nevēlamām 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 tabulas veidā par monoterapiju

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>Ļoti bieži</u> Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) [◊]	<u>Ļoti bieži</u> Pneimonija [◊] <u>Bieži</u> Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) [◊] , bronhīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Trombocitopēnija ^{^◊} , neitropēnija ^{^◊} , leikopēnija	<u>Ļoti bieži</u> Trombocitopēnija ^{^◊} , neitropēnija ^{^◊} , leikopēnija <u>Bieži</u> Febrila neitropēnija ^{^◊}
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Ļoti 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>Ļoti 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>Ļoti bieži</u> Deguna asiņošana [^]	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Caureja [◊] , sāpes vēderā (ieskaitot augšējo daļu), slikta dūša,	<u>Bieži</u> Caureja [◊] , slikta dūša, zobu sāpes

	vemšana, aizcietējums <u>Bieži</u> Sausa mute, dispepsija	
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>Ļoti bieži</u> Izsitumi, sausa āda, nieze	<u>Bieži</u> Izsitumi, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Ļoti 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 ievadīšanas vietā	<u>Ļoti bieži</u> Nogurums, perifēriska tūska, gripai līdzīgas slimības sindroms (ieskaitot pireksiju, klepu, faringītu, mialģiju, sāpes muskuļos un kaulos, galvassāpes)	<u>Bieži</u> Pireksija
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		<u>Bieži</u> Kritieni

^ Skatīt 4.8. apakšpunktu "Atsevišķu blakusparādību apraksts"

◊ Blakusparādības, kas mielodisplastisko sindromu klīniskajos pētījumos ziņotas kā nopietnas

~ Garstāvokļa izmaiņas mielodisplastisko sindromu 3. fāzes pētījumā ziņotas kā bieža nopietna blakusparādība; tā netika ziņota kā 3. un 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 shēmas vismaz 2 pacientiem):
 - visas terapijas izraisītās blakusparādības $\geq 5\%$ pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 2% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un placebo grupu;
 - visas terapijas izraisītās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības 1% pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 1% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un placebo grupu;
 - 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
 - visas terapijas izraisītās blakusparādības $\geq 5\%$ pacientu, kuri saņēma lenalidomīda terapiju.
 - visas terapijas izraisītās 3. un 4. pakāpes blakusparādības 1% pacienti, kuri saņēma lenalidomīda terapiju.
 - visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības 1% pacientu, kuri saņēma lenalidomīda terapiju.

Kopsavilkums tabulas veidā par kombinēto terapiju FL gadījumā

Turpmākā 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. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar folikulāru limfomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar rituksimabu

Orgānu sistēmu klase/ ieteicamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
--	--------------------------------------	--

Infekcijas un infestācijas	<u>Loti bieži</u> Augšējo elpceļu infekcija <u>Bieži</u> Pneimoniya [◇] , gripa, bronhīts, sinusīts, urīnceļu infekcija	<u>Bieži</u> Pneimoniya [◇] , 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> Neitropēniya ^{^,◇} , anēmija [◇] , trombocitopēniya [^] , leukopēniya ^{**} , limfopēniya ^{***}	<u>Loti bieži</u> Neitropēniya ^{^,◇} <u>Bieži</u> Anēmija [◇] , trombocitopēniya [^] , febrila neitropēniya [◇] , pancitopēniya, leukopēniya ^{**} , limfopēniya ^{***}
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Loti bieži</u> Samazināta ēstgriba, hipokaliēmija <u>Bieži</u> Hipofosfatēmija, dehidratācija	<u>Bieži</u> Dehidratācija, hiperkalcēmija [◇] , hipokaliēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija
Psihiskie traucējumi	<u>Bieži</u> Depresija, bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Loti bieži</u> Galvassāpes, reibonis <u>Bieži</u> Perifēra sensora 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>	<u>Bieži</u> Izsitumi [*] , nieze

	Sausa āda, svīšana naktī, eritēma	
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		<u>Bieži</u> Akūts nieru bojājums [◊]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	<u>Loti bieži</u> Drudzis, nogurums, astēnija, perifēra tūska <u>Bieži</u> Nespēks, drebuļi	<u>Bieži</u> Nogurums, astēnija
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:

o 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);

o 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);

o 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:

o NHL-008 nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās blakusparādības $\geq 5,0\%$ pacientu;

o NHL-008 3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās 3./4. pakāpes blakusparādības, kas ziņotas $\geq 1,0\%$ pacientu;

o NHL-008 nevēlamās blakusparādības – visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības, kas ziņotas $\geq 1,0\%$ pacientu.

◊Blakusparādības, kas ziņotas kā nopietnas folikulāras limfomas klīniskajos pētījumos.

+ Attiecināms tikai uz nopietnām nevēlamām zāļu reakcijām.

* Izsitumi ietver PT izsitumus un makulopapulozus izsitumus.

** Leikopēnija ietver PT leikopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.

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

Kopsavilkums tabulas veidā par nevēlamām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā

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

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

Orgānu sistēmu klase/ ieteicamais termins	Visas blakusparādības/biežums	3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums
Infekcijas un infestācijas	<u>Nav zināmi</u> Vīrusu infekciju, tai skaitā herpes zoster un B hepatīta vīrusa, reaktivācija	<u>Nav zināmi</u> Vīrusu infekciju, tai skaitā herpes zoster un B hepatīta vīrusa, reaktivācija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un		<u>Reti</u> Audzēja sabrukšanas sindroms

polipus)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Nav zināmi</u> Iegūta hemofilija	
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 videnes 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 "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Teratogenitāte

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

Neitropēnija un trombocitopēnija

- Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kuriem veikta ASCT un kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu uzturošo terapiju

Lenalidomīda uzturošā terapija pēc ASCT ir saistīta ar lielāku 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību, salīdzinot ar placebo uzturošo terapiju (attiecīgi 32,1%, salīdzinot ar 26,7% [16,1%, salīdzinot ar 1,8% pēc uzturošās terapijas uzsākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 16,4%, salīdzinot ar 0,7% pētījumā IFM 2005-02). Par terapijas izraisītām nevēlamām 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 vienlīdz bieži (attiecīgi 0,4%, salīdzinot ar 0,5% [0,4%, salīdzinot ar 0,5% pēc uzturošās terapijas uzsākšanas] pētījumā CALGB 100104, salīdzinot ar 0,3% un 0% pētījumā IFM 2005-02).

Lenalidomīda uzturošā terapija pēc ASCT ir saistīta ar lielāku 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnijas sastopamību, salīdzinot ar placebo uzturošo terapiju (attiecīgi 37,5%, salīdzinot ar 30,3% [17,9% salīdzinot ar 4,1% pēc uzturošās terapijas uzsākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 13,0%, salīdzinot ar 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 vienlīdz 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, kam nav piemērota transplantācija un kas 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%).

3. 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, kam nav piemērota transplantācija un kas 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 lielāku 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (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 lielāku 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 balstterapiju. 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

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

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 (ekhimoze).

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

Pēc lenalidomīda lietošanas ziņots par alerģisku reakciju, tai skaitā angioedēmas, anafilaktiskas reakcijas, un smagu ādas reakciju, tai skaitā 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 karcinoma vai ādas plakanšūnu 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, kas lietoja lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu,

salīdzinot ar talidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu.

- Mielodisplastiskie sindromi

Sākuma stāvokļa mainīgie parametri, ieskaitot kompleksu citoģenētiku un TP53 mutāciju, ir saistīti ar progresēšanu līdz AML pacientiem, kuriem nepieciešama asins pārlišana un kuriem ir (5q) del. patoloģija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Aprēķinātais 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 klīniskā pētījumā par mielodisplastiskiem sindromiem *post hoc* analizē aprēķinātais 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 līdz AML rādītāju novēroja tiem pacientiem, kuri sasniedza atbildes reakciju, kad asins pārlišana vairs nebija nepieciešama (*Transfusion independence – TI*) (11,1%), salīdzinot ar tiem, kuriem šādas atbildes reakcijas nebija (34,8%).

Aknu darbības traucējumi

Ir ziņots par šādām pēcreģistrācijas periodā novērotām nevēlamām 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 kopā ar statīnu.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

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

Audzēja uzliesmojuma reakcija un audzēja sabrukšanas sindroms

Pētījumā NHL-007 AUR tika ziņota 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), kuri tika ziņoti 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 jāpārtrauc lenalidomīda/rituksimaba terapija 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 Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas pieredzes par lenalidomīda pārdozēšanas ārstēšanu 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 atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnsupresanti. ATĶ kods: L04AX04.

Darbības mehānisms

Lenalidomīds tieši piesaistās cereblonam, kas ir kulīna gredzena E3 ubikvitīna ligāzes enzīmu kompleksa sastāvdaļa un 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 limfoidos transkripcijas faktorus, izraisot to ubikvitinēšanu un sekojošu degradāciju, rezultātā izraisot tiešu citotoksisku un imūnmodulējošu iedarbību.

Precīzāk, lenalidomīds inhibē noteiktu asinsrades audzēja šūnu (tai skaitā MM plazmas audzēja šūnu, folikulāras limfomas audzēja šūnu un šūnu ar delēcijām 5. hromosomā) proliferāciju un veicina apoptozi, veicina T šūnu un dabīgo galētājšūnu (*natural killer*, NK) mediēto imunitāti un palielina NK, T un NK T šūnu skaitu. MDS (5q) del. gadījumā lenalidomīds selektīvi nomāc patoloģisko klonu, pastiprinot (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 (piem., TNF- α un IL-6) veidošanos monocītos.

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 un vienā 2. fāzes mielodisplastisko sindromu pētījumā, un vienā 3. fāzes un vienā 3.b fāzes iNHL pētījumā, kā aprakstīts turpmāk.

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma

- Lenalidomīda uzturošā terapija pacientiem, kam veikta ASCT

Lenalidomīda uzturošās terapijas efektivitāte un drošums tika novērtēts divos 3. fāzes daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, 2 grupu, paralēlu grupu, 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 vienu reizi dienā no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu

ciklos (ja nebija devu ierobežojošas toksicitātes, pēc 3 mēnešiem devu palielināja līdz 15 mg vienu 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 nāvei atkarībā no tā, kas norisinājās agrāk. Pētījuma jauda nebija pietiekama mērķa kritērija – kopējās dzīvildzes – novērtēšanai. Kopumā 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 ielānotās 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 ielānotās 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 (RA = 0,38; 95% TI 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Kopējā PFS mediāna 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 nebija sasnieguši pilnīgu atbildes reakciju.

Pētījuma rezultāti, izmantojot 2016. gada 1. februārī apkopotos datus, norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

	Lenalidomīds (N = 231)	Placebo (N = 229)
Pētnieka novērtētā PFS		
PFS ilguma mediāna ^a mēnešos (95% TI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
RA [95% TI] ^c ; p-vērtība	0,61 (0,48; 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
PFS2 ilguma mediāna ^a mēnešos (95% TI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
RA [95% TI] ^c ; p-vērtība	0,61 (0,48; 0,78); < 0,001	
Kopējā dzīvildze		
OS ilguma mediāna ^a 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)
RA [95% TI] ^c ; p-vērtība ^d	0,61 (0,46; 0,81); < 0,001	
Novērošana		
	Lenalidomīds (N = 231)	Placebo (N = 229)
Mediāna ^f (min., maks.), mēneši: visi dzīvie pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

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

^a Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

^b Mediānas 95% TI.

^c Pamatojas uz Koksas proporcionālā riska modeli, kurā salīdzinātas riska funkcijas, kas saistītas ar norādītajām terapijas grupām.

^d p-vērtība pamatojas uz norādīto terapijas grupu Kaplana–Meijera līkņu atšķirību nestratificēto log-rank testu.

^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 Novērošanas ilguma mediāna pēc ASCT visiem dzīvjiem pētījuma dalībniekiem.

Datu apkopošanas datumi: 2009. gada 17. decembris un 2016. gada 1. februāris.

IFM 2005-02

Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti, kuri diagnozes noteikšanas brīdī bija < 65 gadus veci un kam 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 turpināja 2 lenalidomīda konsolidēšanas kursus (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 nāvei, atkarībā no tā, kas norisinājās agrāk. Pētījuma jauda nebija pietiekama mērķa kritērija – kopējās dzīvildzes – novērtēšanai. Kopumā tika randomizēti 614 pacienti: 307 pacienti lenalidomīda grupā un 307 pacienti placebo grupā.

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 netika pārcelti uz lenalidomīda terapiju pirms slimības progresēšanas. Lenalidomīda grupa tika izformēta kā proaktīvs drošuma pasākums pēc tam, kad tika novērota SPM nelīdzsvarotība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

PFS rezultāti maskēšanas atcelšanas brīdī pēc iepriekš iepļānotās 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 (RA = 0,52; 95% TI 0,41; 0,66; $p < 0,001$). Kopējās PFS mediāna 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 pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju apakšgrupā nekā pacientu, kuri nerasniedza pilnīgu atbildes reakciju apakšgrupā.

Pētījuma jaunākās PFS analīzes rezultāti, izmantojot 2016. gada 1. februārī apkopotos datus (96,7 mēnešu novērošanas dati), joprojām liecina par PFS uzlabošanu: RA = 0,57 (95% TI 0,47; 0,68; $p < 0,001$). Kopējās PFS mediāna 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 RA bija 0,80 (95% TI 0,66; 0,98; $p = 0,026$) lenalidomīda grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Kopējās PFS2 mediāna 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 RA bija 0,90 (95% TI 0,72; 1,13; $p = 0,355$) lenalidomīda grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Kopējais dzīvildzes laika mediāna 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 samazināšanos par labu RVd (RA = 0,76; 95% TI 0,61, 0,94; p = 0,010). Kopējās PFS mediāna 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 novērošanas ilguma mediāna visiem dzīvajiem 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)		
PFS ilguma mediāna ^a , mēneši (95% TI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
RA [95% TI] ^c ; p vērtība ^c	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Kopējā dzīvildze (mēneši)		
OS ilguma mediāna ^a , mēneši (95% TI) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4; 90,8)
RA [95% TI] ^c ; p vērtība ^c	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Atbildes 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 ^c (min., maks.): visi pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

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

^a Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera novērtējumu.

^b Laika mediānas divpusējais 95% TI.

^c Pamatojas uz nestratificētu Koksas proporcionālā riska modeli, kurā salīdzinātas riska funkcijas, kas ir saistītas ar ārstēšanas grupām (RVd:Rd).

^d p vērtība pamatojas uz nestratificēto log rank testu.

^e Novērošanas ilguma mediānu aprēķināja no randomizācijas datuma.

Datu apkopošanas datums = 2016. gada 1. decembris.

Atjauninātie OS rezultāti, izmantojot 2018. gada 1. maijā apkopotos datus (novērošanas ilguma mediāna 84,2 mēneši dzīvajiem pētījuma dalībniekiem), joprojām liecina par OS ieguvumu, lietojot RVd: RA = 0,73 (95% TI 0,57, 0,94; p = 0,014). Dzīvo pacientu procentuālais 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. Pētījumā (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. Deksametazona 40 mg devu lietoja 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 aspirīna).

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: no visiem dalībniekiem 41% bija ISS III stadijā, 9% bija smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss [CLcr] < 30 ml/min). Vecuma mediāna 3 grupās bija 73 gadi.

Atjauninātajā PFS, PFS2 un OS analizē, izmantojot 2014. gada 3. martā apkopotos datus, kurā novērošanas ilguma mediāna 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)
Pētņieka novērtētā PFS (mēneši)			
PFS ilguma mediāna ^a , mēneši (95% TI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
RA [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)			
PFS2 ilguma mediāna ^a , mēneši (95% TI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
RA [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)			
OS ilguma mediāna ^a , mēneši (95% TI) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
RA [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		
Rd18, salīdzinot ar MPT	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 (CR+PR) (mēneši)			
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; RA = 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 = standartkļūda; T = talidomīds; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

^a Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

^b Mediānas 95% TI.

^c Pamatojas uz Koxa proporcionālā riska 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 cenzēšanas.

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

^h Dati apkopoti 2013. gada 24. maijā.

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

Lenalidomīda drošums un efektivitāte tika novērtēti 3. fāzes, daudzcentru, randomizētā, dubultklā, 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 kuri 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 (PFS). Pavisam pētījumā tikai 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 aptuveni 50% katrā grupā iekļauto pacientu bija šādi rādītāji – ISS III stadija un kreatinīna klīrenss < 60 ml/min. Vecuma mediāna 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 novērošanas ilguma mediāna 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)			
PFS ilguma mediāna^a, mēneši [95% TI]	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
RA [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)[□]			
PFS2 laika mediāna^a, mēneši (95% TI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
RA [95% TI]; p-vērtība			
MPp+R, salīdzinot ar MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPp+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)			
OS ilguma mediāna^a, mēneši (95% TI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
RA [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 (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; RA = 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 katra 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 analizē pacientu populācijā ar nesen diagnosticētu multiplo mielomu un novērošanas laika mediānu 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 novērtēti divos III. fāzes daudzcentru, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos, paralēlo grupu, kontrolētos pētījumos (MM-009 un MM-010), salīdzinot lenalidomīda un deksametazona terapijas iedarbību ar deksametazona monoterapijas 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 vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai un atbilstošu placebo kapsulu vienu 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 vienu 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). Kopumā tika novērtēti 353 pacienti MM-009 pētījumā (177 pacienti len/deks grupā un 176 placebo/deks grupā), un kopumā 351 pacients tika novērtēti MM-010 pētījumā (176 len/deks grupā un 175 placebo/deks grupā).

Abos pētījumos sākotnējais demogrāfiskais un ar slimību saistītais raksturojums len/deks un placebo/deks grupās bija salīdzināms. Abās pacientu grupās vecuma mediāna 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 ielānotās starpposmu analīzes abos pētījumos liecināja, ka len/deks terapija bija statistiski nozīmīgi pārāka ($p < 0,00001$), salīdzinot ar tikai deksametazona lietošanu, vērtējot pēc primārā efektivitātes mērķa kritērija, TTP (novērošanas ilguma mediāna 98,0 nedēļas). Abos pētījumos pilnīgas atbildes reakcijas un vispārējās atbildes reakcijas rādītāji len/deks grupā arī bija nozīmīgi augstāki nekā placebo/deks grupā. Šo analīžu rezultāti pamatoja dubultaklā principa atcelšanu abos pētījumos, lai ļautu pacientiem placebo/deks grupā saņemt ārstēšanu, lietojot len/deks kombināciju.

Pagarinātas novērošanas efektivitātes analīzi veica pēc novērošanas perioda mediānas 130,7 nedēļas. 10. tabulā ir apkopoti novērošanas efektivitātes rezultāti, apvienoto MM-009 un MM-010 pētījumu datus.

Šajā apvienotajā pagarinātas novērošanas datu analīzē TTP mediāna 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 ($n = 351$). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna 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. Ārstēšanas ilguma mediāna 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

kopējās atbildes reakcijas (CR+PR) rādītāji len/deks grupā joprojām bija nozīmīgi augstāki nekā placebo/deks grupā abos pētījumos. Apkopojot abu pētījumu pagarinātās novērošanas datus, kopējās dzīvildze mediāna 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 dubultklā principa atcelšanas saņēma lenalidomīdu, abu pētījumu datu kopējās dzīvildzes analīze liecināja par statistiski nozīmīgu dzīvildzes priekšrocību len/deks grupā, salīdzinot ar placebo/deks grupu (RA = 0,833; 95% TI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

10. tabula. Pagarinātās 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			RA [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 I 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, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Pilna atbildes reakcija [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

^b divpusējais secības koriģētais 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: III. fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, 3 grupu pētījumā divām iekšķīgi lietojamām lenalidomīda devām (10 mg un 5 mg), salīdzinot ar placebo (MDS-004), un II. fāzes daudzcentru, vienas grupas atklātā lenalidomīda (10 mg) pētījumā (MDS-003).

Zemāk norādītie rezultāti attiecas uz terapijai paredzēto pacientu populāciju MDS-003 un MDS-004 pētījumā; atsevišķi norādīti arī rezultāti par izolētas (5q) del. apakšgrupu.

MDS-004 pētījumā, kurā 205 pacienti tikai vienādi randomizēti, lai saņemtu lenalidomīda 10 mg devu, 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 (dubultklājā posmā no 16. līdz 52. nedēļai un atklātajā posmā kopā līdz 156 nedēļām). Pacientiem, kuriem pēc 16 nedēļām nebija vismaz nelielas eritroīdas atbildes reakcijas pazīmes, ārstēšana bija jāpārtrauc. Pacienti, kuriem bija vismaz nelielas eritroīdas atbildes reakcijas pazīmes, terapiju varēja turpināt, līdz eritroīdam recidīvam, slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti, kuri sākumā saņēma placebo vai 5 mg lenalidomīda devu un kuriem pēc 16 nedēļu ilgas ārstēšanas nebija vismaz nelielas eritroīdas atbildes reakcijas, drīkstēja pāriet no placebo lietošanas uz lenalidomīda 5 mg devu vai turpināt ārstēšanu ar lielāku lenalidomīda devu (no 5 mg līdz 10 mg).

MDS-003 pētījumā, kurā 148 pacienti saņēma lenalidomīda 10 mg devu, primārajā efektivitātes analīzē tika novērtēta ārstēšanas ar lenalidomīdu efektivitāte asinsrades 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%)
Laika līdz transfūzijas neatkarībai mediāna (nedēļas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Transfūzijas neatkarības ilguma mediāna (nedēļas)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Hgb palielināšanās mediāna, 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 pārīesanas uz atklāto posmu pēc 16 nedēļu ilgas ārstēšanas pārtrauca dubultaklo ārstēšanu, jo nebija efektivitātes.

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

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

MDS-004 pētījumā primāro mērķa kritēriju – transfūzijas neatkarību (≥ 182 dienas) – sasniedza nozīmīgi lielāks īpatsvars pacientu ar mielodisplastiskiem sindromiem lenalidomīda 10 mg devas grupā, salīdzinot ar placebo (55,1%, salīdzinot ar 6,0%). No 47 pacientiem ar izolētu (5q) del. citoģenētisku patoloģiju, kuri tikai ārstēti ar 10 mg lenalidomīda, 27 pacienti (57,4%) sasniedza neatkarību no eritrocītu transfūzijas.

Laika līdz neatkarībai no transfūzijas mediāna lenalidomīda 10 mg grupā bija 4,6 nedēļas. Transfūzijas neatkarības ilguma mediāna netika sasniegta nevienā terapijas grupā, taču ar lenalidomīdu ārstētajiem pacientiem tam ir jābūt ilgākam par 2 gadiem. Hemoglobīna (Hgb) palielināšanās mediāna no sākuma stāvokļa 10 mg grupā bija 6,4 g/dl.

Pētījuma papildu mērķa kritēriji ietvēra citoģenētisko atbildes reakciju (10 mg grupā nozīmīgas un nelielas citoģenētiskas atbildes reakcijas novēroja attiecīgi 30,0% un 24,0% pacientu), ar veselību saistītas dzīves kvalitātes (Health Related Quality of Life – HRQoL) novērtējumu un slimības progresēšanu līdz akūtai mieloleikozei. Citoģenētiskas 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). Laika līdz transfūzijas neatkarībai mediāna bija 4,1 nedēļas. Transfūzijas neatkarības ilguma mediāna bija 114,4 nedēļas. Hemoglobīna (Hgb) palielināšanās mediāna bija 5,6 g/dl. Nozīmīgas un nelielas citoģenētiskas 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 novērtēti pacienti ar recidivējošu/refraktāru iNHL, ieskaitot FL, 3. fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, 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 bija ārstēti ar vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku ķīmijterapiju, imūnterapiju vai ķīmijimūnterapiju.

Lenalidomīds lietoja iekšķīgi, 20 mg vienu reizi dienā atkārtotu 28 dienu ciklu 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 pamatojās uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL), izmantojot pacienta faktisko ķermeņa masu.

Sākotnējie demogrāfiskie un ar slimību saistītie rādītāji bija līdzīgi abās ārstēšanas grupās.

Primārais pētījuma mērķis bija salīdzināt lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas un rituksimaba kopā ar placebo terapijas efektivitāti pacientiem ar recidivējošu/refraktāru 1., 2. vai 3.a pakāpes FL vai MZL. Efektivitātes novērtējums pamatojās 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 bez pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET).

Sekundārais pētījuma mērķis bija salīdzināt lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas un rituksimaba kopā ar placebo terapijas drošumu. Nākamais sekundārais mērķis bija salīdzināt lenalidomīda un rituksimaba kombinētās terapijas un rituksimaba kopā ar placebo terapijas efektivitāti, izmantojot šādus efektivitātes rādītājus: kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR), CR rādītājs un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* – DoR) atbilstoši 2007. gada IWG kritērijiem bez PET un OS.

Vispārējās populācijas, ieskaitot FL un MZL, rezultāti liecināja, ka pēc novērošanas laika mediānas 28,3 mēneši pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju PFS ar riska attiecību (RA) (95% ticamības intervāls [TI]) 0,45 (0,33; 0,61), p vērtība < 0,0001. Efektivitātes rezultāti folikulāras limfomas populācijā 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 cenšanās noteikumi)		
PFS mediāna ^a (95% TI) (mēneši)	39,4 (25,1; NA)	13,8 (11,2; 16,0)
RA [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	36,6	15,5

(mediāna) (mēneši)	(24,9; NE)	(11,2; 25,0)
95% TI ^a		
Kopējā dzīvildze^{d,e} (OS)		
OS rādītājs pēc 2 gadiem (%)	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
RA [95% TI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Novērošana		
Novērošanas ilguma mediāna (min., maks.) (mēneši)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Mediāna 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.

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

^e Ar novērošanas laika mediānu 28,6 mēneši R² grupā bija 11 nāves gadījumi un kontroles grupā – 24 nāves gadījumi.

^f Precīzs ticamības intervāls binomināla sadalījuma gadījumā.

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) atbilstoši pētnieka vai vietēja patologa novērtējumam, tika iesaistīti pētījuma sākotnējās terapijas periodā ar 12 lenalidomīda kopā ar rituksimabu cikliem. Pacienti, kuriem sākotnējās terapijas beigās tika panākta CR/CRu, PR vai SD, tika randomizēti iekļaušanai uzturošās terapijas periodā.

Visiem iekļautajiem pacientiem bija jābūt iepriekš ārstētiem ar vismaz vienu sistēmisku limfomas terapiju. 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 divkārtši refraktāri pret rituksimabu un ķīmijterapiju).

Indukcijas terapijas perioda laikā 20 mg lenalidomīda lietoja vienu reizi dienā atkārtotu 28 dienu ciklu 1.–21. dienā līdz 12 ciklu periodā vai līdz nepieņemamai toksicitātei, vai līdz 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 pamatojās uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (KVL), izmantojot pacienta faktisko ķermeņa masu.

Attēlotie pētījuma dati pamatojas uz starpposma 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 rādītājus, piemēram, DoR.

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

	Visi pacienti			FL pacienti		
	Kopā N = 187 ^a	Refraktāri pret rituksimabu : jā N = 77	Refraktāri pret rituksimabu : nē N = 110	Kopā N = 148	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 ar atbildes reakciju skaits	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
Pacientu % ar DoR ^b ≥ 6 mēneši (95% TI) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
Pacientu % ar DoR ^b ≥ 12 mēneši (95% TI) ^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

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

^a Šajā pētījumā primārā analīzes populācija ir indukcijas efektivitātes novērtēšanas (*induction efficacy evaluable* – IEE) 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 Statistiskie rādītāji iegūti, izmantojot Kaplana–Meijera metodi. 95% TI pamatojas uz Grīnvuda (Greenwood) formulu. Piezīmes. analizēti tikai pacienti, kuri sasnieguši PR vai labāku rezultātu pēc indukcijas perioda pirmās devas datuma, pirms jebkādas uzturošās terapijas perioda un jebkuras turpmākas limfomas terapijas indukcijas periodā. Procentuālais īpatsvars pamatojas uz pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, kopējo skaitu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) ir apstiprinājusi zālēm specifisku atbrīvojumu no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus atsauces zālēm, kas satur lenalidomīdu, visās pediātriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu jaunveidojumu gadījumā (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 veselīem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot laika posmā no 0,5 līdz 2 stundām pēc devas lietošanas. Pacientiem, kā arī veselīem brīvprātīgajiem maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas laika līknes (AUC) palielinās proporcionāli, palielinot devu. Atkārtotu devu lietošana neizraisa ievērojamu zāļu uzkrāšanos. Plazmā lenalidomīda S un R enantiomēru relatīvā iedarbība ir attiecīgi aptuveni 56% un 44%.

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

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

Izkliede

In vitro (¹⁴C)-lenalidomīda saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām bija zema ar vidējo olbaltumvielu saistīšanos plazmā 23% un 29% attiecīgi multiplās mielomas pacientiem un veselīem brīvprātīgajiem.

Pēc 25 mg/dienā lietošanas, lenalidomīds ir konstatējams cilvēka spermā (< 0,01% devas), un zāles nav nosakāmas vesela cilvēka spermā 3 dienas pēc vielas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Biotransformācija un eliminācija

Cilvēku *in vitro* metabolisma pētījumu rezultāti liecina, ka lenalidomīds netiek metabolizēts ar citohroma P450 enzīmu starpniecību, kas liecina, ka lenalidomīda lietošana kopā ar zālēm, kas inhibē citohroma P450 enzīmus, cilvēkiem, visticamāk, neizraisīs metabolisku zāļu mijiedarbību. *In vitro* pētījumi liecina, ka lenalidomīdam nav inhibējošas ietekmes 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 pret zālēm 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 ietekmes 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 fēcēm.

Lenalidomīds slikti metabolizējas, jo 82% devas neizmainītā 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 izdalīts līdz zināmam 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 analizēs iekļāva pacientus vecumā no 39 līdz 85 gadiem, un tās liecina, ka vecums neietekmē lenalidomīda klīrensu (iedarbību plazmā). Tā kā gados vecākiem pacientiem biežāk ir nieru darbības traucējumi, rūpīgi jāizvēlas deva un būtu vēlama kontrolēt nieru darbību.

Nieru darbības traucējumi

Lenalidomīda farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas radušies ne ar ļaundabīgu slimību saistīta stāvokļa rezultātā. 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. Iegūtie rezultāti liecina, ka pavājinoties nieru darbībai (< 50 ml/min), kopējais lenalidomīda klīrenss samazinās proporcionāli, izraisot AUC palielināšanos. Pētāmām 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 nieru darbības traucējumiem < 50 ml/min. Tomēr nieru darbības traucējumi neizmainīja lenalidomīda uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas. C_{max} bija līdzīga 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 ir aprakstīta 4.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzēs iekļāva pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem (N = 16, kopējo bilirubīnu no > 1 līdz ≤ 1,5 x NAR vai ASAT > NAR), un tās liecina, ka viegli aknu darbības traucējumi neietekmē lenalidomīda klīrensu (iedarbības laiku plazmā). Dati pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Citi būtiski faktori

Populācijas 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 atrēziju, kā arī augšējo un apakšējo ekstremitāšu malformācijas (izliektas, sāisnātas un nepareizi veidotas ekstremitātes, kā arī ekstremitāšu rotācijas traucējums un/vai ekstremitāšu daļu iztrūkums, pirkstu trūkums un/vai lieki pirksti) tiem pērtiķu pēcnācējiem, kuru māģites grūsnības laikā saņēma aktīvo vielu.

Atsevišķiem augļiem tika konstatēta daudzveidīga iedarbība uz iekšējiem orgāniem (krāsas izmaiņas, sarkani perēkļi dažādos orgānos, neliela bezkrāsaina masa virs atrioventrikulārās vārstules, 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 līdz 26 nedēļām žurkām izraisīja atgriezenisku ar ārstēšanu saistītu pastiprinātu nieru blodiņas (*pelvis renalis*) mineralizāciju visu 3 devu gadījumā, galvenokārt žurku māģītēm. Uzskata, ka devu līmenis, kura gadījumā nenovēro nevēlamu ietekmi (*no observed adverse effect levels* – NOAEL) žurkām ir zemāks nekā 75 mg/kg/dienā un ir apmēram 25 reizes augstāks nekā dienas devas iedarbība cilvēka, pamatojoties uz AUC iedarbību. Atkārtota iekšķīga 4 un 6 mg/kg/dienā devas lietošana pērtiķiem līdz 20 nedēļām izraisīja mirstību un nozīmīgu toksicitāti (būtisks ķermeņa masas zudums, eritrocītu, leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās, vairāku orgānu asiņošana, kuņģa-zarnu trakta iekaisums, limfoido audu un kaula smadzeņu atrofija). Atkārtota iekšķīga 1 un 2 mg/kg/dienā lietošana pērtiķiem līdz 1 gadam izraisīja atgriezeniskas kaulu smadzeņu celularitātes izmaiņas, viegli izteiktu mieloīdo/eritroīdo šūnu proporcijas mazināšanos un, aizkrūts dziedzera atrofiju. Lietojot 1 mg/kg/dienā, novēroja viegli izteiktu leikocītu 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. Lenalidomīda kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Attīstības toksicitātes pētījumi iepriekš tika veikti ar trušiem. Šajos pētījumos trušiem iekšķīgi lietoja lenalidomīdu devās 3, 10 un 20 mg/kg/dienā. Lietojot 10 un 20 mg/kg dienā, novēroja vidējās plaušu daivas trūkumu, kas bija atkarīgs no devas, un lietojot 20 mg/kg dienā novēroja nieru novietojuma patoloģijas. Kaut arī to novēroja māģītei toksiskā devu līmenī, to var attiecināt arī uz tiešu ietekmi. Lietojot devas 10 un 20 mg/kg dienā augļiem tika novērotas arī mīksto audu un skeleta patoloģijas..

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Polalid 2,5 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Briljanzilais FCF (E133)

Polalid 5 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Briljanzilais FCF (E133)

Polalid 7,5 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Briljanzilais FCF (E133)

Polalid 10 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Briljanzilais FCF (E133)

Polalid 15 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Briljanzilais FCF (E133)

Polalid 20 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Briljantzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Polalid 25 mg cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas apvalks:

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Polalid 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg:

30 mēneši

Polalid 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg:

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE//alumīnija blisteri kartona kastītē.

Iepakojumā ir 21 cietā kapsula.

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 jānoņem, 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 jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Polalid 2,5 mg:	Reģ. Nr. 22-0088
Polalid 5 mg:	Reģ. Nr. 22-0089
Polalid 7,5 mg:	Reģ. Nr. 22-0090
Polalid 10 mg:	Reģ. Nr. 22-0091
Polalid 15 mg:	Reģ. Nr. 22-0092
Polalid 20 mg:	Reģ. Nr. 22-0093
Polalid 25 mg:	Reģ. Nr. 22-0094

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.05.2022

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2022