

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Myelomide 5 mg καψάκια σκληρά
Myelomide 10 mg καψάκια σκληρά
Myelomide 15 mg καψάκια σκληρά
Myelomide 25 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Myelomide 5 mg καψάκια σκληρά
Κάθε καψάκιο περιέχει λεναλιδομίδη υδροχλωρική ένυδρη που αντιστοιχεί σε 5 mg λεναλιδομίδης.

Myelomide 10 mg καψάκια σκληρά
Κάθε καψάκιο περιέχει λεναλιδομίδη υδροχλωρική ένυδρη που αντιστοιχεί σε 10 mg λεναλιδομίδης.

Myelomide 15 mg καψάκια σκληρά
Κάθε καψάκιο περιέχει λεναλιδομίδη υδροχλωρική ένυδρη που αντιστοιχεί σε 15 mg λεναλιδομίδης.

Myelomide 25 mg καψάκια σκληρά
Κάθε καψάκιο περιέχει λεναλιδομίδη υδροχλωρική ένυδρη που αντιστοιχεί σε 25 mg λεναλιδομίδης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:
Myelomide 5 mg καψάκια σκληρά:
Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg νατρίου.

Myelomide 10 mg καψάκια σκληρά:
Κάθε καψάκιο περιέχει 0,9 mg νατρίου.

Myelomide 15 mg καψάκια σκληρά:
Κάθε καψάκιο περιέχει 1,35 mg νατρίου.

Myelomide 25 mg καψάκια σκληρά:
Κάθε καψάκιο περιέχει 2,25 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε στην παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Myelomide 5 mg καψάκια σκληρά
Σκληρά, αδιαφανή καψάκια, μεγέθους «4» (μήκους περίπου 14,3 mm), που φέρουν το «5» τυπωμένο με μαύρο χρώμα στο λευκό σώμα του καψακίου και με λευκό καπάκι, περιέχοντας υπόλευκη έως υποκίτρινη ή μπεζ σκόνη ή συμπιεσμένη σκόνη.

Myelomide 10 mg καψάκια σκληρά
Σκληρά, αδιαφανή καψάκια, μεγέθους «2» (μήκους περίπου 18 mm), που φέρουν το «10» τυπωμένο με μαύρο χρώμα στο ιβουάρ σώμα του καψακίου και με πράσινο καπάκι, περιέχοντας υπόλευκη έως υποκίτρινη ή μπεζ σκόνη ή συμπιεσμένη σκόνη.

Myelomide 15 mg καψάκια σκληρά

Σκληρά, αδιαφανή καψάκια, μεγέθους «1» (μήκους περίπου 19,4 mm), που φέρουν το «15» τυπωμένο με μαύρο χρώμα στο λευκό σώμα του καψακίου και με μπλε καπάκι, περιέχοντας υπόλευκη έως υποκίτρινη ή μπλε σκόνη ή συμπιεσμένη σκόνη.

Myelomide 25 mg καψάκια σκληρά Σκληρά, αδιαφανή καψάκια, μεγέθους «0» (μήκους περίπου 21,7 mm), που φέρουν το «25» τυπωμένο με μαύρο χρώμα στο λευκό σώμα του καψακίου και με λευκό καπάκι, περιέχοντας υπόλευκη έως υποκίτρινη ή μπλε σκόνη ή συμπιεσμένη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πολλαπλό μυέλωμα

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Myelomide θα πρέπει να επιβλέπεται από πεπειραμένο ιατρό στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Για όλες τις ενδείξεις που περιγράφονται παρακάτω:

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

Δοσολογία

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα (NΔΠΜ)

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

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι $< 1,0 \times 10^9/L$, και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/L$.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λεναλιδομίδης είναι 25 mg χορηγούμενα από του στόματος μία φορά την ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών.

Η συνιστώμενη δόση της δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg χορηγούμενα από του στόματος μία φορά την ημέρα κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν τη θεραπεία με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη ανοχή.

Βήματα μείωσης της δόσης

	Λεναλιδομίδα ^a	Δεξαμεθαζόνη ^a
Δόση έναρξης	25 mg	40 mg
Επίπεδο δόσης -1	20 mg	20 mg
Επίπεδο δόσης -2	15 mg	12 mg
Επίπεδο δόσης -3	10 mg	8 mg
Επίπεδο δόσης -4	5 mg	4 mg
Επίπεδο δόσης -5	2,5 mg	Δεν εφαρμόζεται

^a Η διαχείριση της μείωσης της δόσης για αμφότερα τα προϊόντα μπορεί να γίνει ανεξάρτητα

Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε $< 25 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη δοσολογία με λεναλιδομίδα για το υπόλοιπο του κύκλου ^a
Επιστρέψουν σε $\geq 50 \times 10^9/L$	Μειώστε κατά ένα επίπεδο δόσης όταν η δοσολογία ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο

^a Σε περίπτωση εμφάνισης δοσοπεριοριστικής τοξικότητας (Dose limiting toxicity, DLT) μετά την ημέρα 15 ενός κύκλου, η δοσολογία με λεναλιδομίδα θα διακόπτεται για τουλάχιστον το υπόλοιπο του τρέχοντος κύκλου 28 ημερών.

Ουδετεροπενία

Όταν τα ουδετερόφιλα	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν για πρώτη φορά σε $< 0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα
Επιστρέψουν σε $\geq 1 \times 10^9/L$ όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στη δόση έναρξης μία φορά την ημέρα
Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$ όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες εκτός της ουδετεροπενίας	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στο επίπεδο δόσης -1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από $< 0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα
Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης μία φορά την ημέρα.

^a Κατά την κρίση του γιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, προσθέστε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και διατηρήστε το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

Για αιματολογική τοξικότητα η δόση της λεναλιδομίδης μπορεί να εισαχθεί εκ νέου στο αμέσως υψηλότερο επίπεδο δόσης (έως και τη δόση έναρξης) μετά τη βελτίωση της λειτουργίας του μυελού των οστών (καμία αιματολογική τοξικότητα για τουλάχιστον 2 διαδοχικούς κύκλους: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/L$ κατά την έναρξη ενός νέου κύκλου).

- Λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη ακολουθούμενες από λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Αρχική θεραπεία: Λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Η λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) είναι $< 1,0 \times 10^9/L$ και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/L$.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 25 mg λεναλιδομίδης από του στόματος μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1-14 κάθε κύκλου 21 ημερών σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη. Η βορτεζομίμη θα πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ένεση (1,3 mg/m² επιφάνειας σώματος) δύο φορές την εβδομάδα τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 κάθε κύκλου 21 ημερών. Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, το πρόγραμμα και τις προσαρμογές της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με τη λεναλιδομίδη, βλ. Παράγραφο 5.1 και την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

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

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

- *Βήματα μείωσης της δόσης*

	Λεναλιδομίδη ^a
Δόση έναρξης	25 mg
Επίπεδο δόσης -1	20 mg
Επίπεδο δόσης -2	15 mg
Επίπεδο δόσης -3	10 mg
Επίπεδο δόσης -4	5 mg
Επίπεδο δόσης -5	2,5 mg

^a Η διαχείριση της μείωσης της δόσης για όλα τα προϊόντα μπορεί να γίνει ανεξάρτητα

- *Θρομβοπενία*

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε < 30 x 10 ⁹ /L Επιστρέψουν σε ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο επίπεδο -1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από 30 x 10 ⁹ /L Επιστρέψουν σε ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης μία φορά την ημέρα

- *Ουδετεροπενία*

Όταν τα ουδετερόφιλα	Συνιστώμενη πορεία ^a
Μειωθούν για πρώτη φορά σε < 0,5 x 10 ⁹ /L Επιστρέψουν σε ≥ 1 x 10 ⁹ /L όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στη δόση έναρξης μία φορά την ημέρα
Επιστρέψουν σε ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες εκτός της ουδετεροπενίας	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο επίπεδο -1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη μείωση κάτω από < 0,5 x 10 ⁹ /L Επιστρέψουν σε ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης μία φορά την ημέρα

^a Κατά την κρίση του γιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, προσθέστε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και διατηρήστε το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

- Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ακολουθούμενες από λεναλιδομίδη συντήρησης σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο ANC είναι < 1,5 x 10⁹/L, και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι < 75 x 10⁹/L.

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι λεναλιδομίδη 10 mg χορηγούμενα από του στόματος μία φορά

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

- *Βήματα μείωσης της δόσης*

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

^a Εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, προσθέστε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και διατηρήστε το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης

- *Θρομβοπενία*

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν για πρώτη φορά σε $< 25 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 25 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη και τη μελφαλάνη στο <u>επίπεδο δόσης -1</u>
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από $30 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 30 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -2 ή -3) μία φορά την ημέρα

- *Ουδετεροπενία*

Όταν τα ουδετερόφιλα	Συνιστώμενη πορεία ^a
Μειωθούν για πρώτη φορά σε $< 0,5 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$ όταν η ουδετεροπενία είναι η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στη δόση έναρξης μία φορά την ημέρα
Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$ όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες, εκτός της ουδετεροπενίας	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο επίπεδο δόσης -1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από $< 0,5 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης μία φορά την ημέρα.

^a Κατά την κρίση του γιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, προσθέστε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και διατηρήστε το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

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

Η λεναλιδομίδη συντήρησης θα πρέπει να ξεκινά μετά από επαρκή αιματολογική αποκατάσταση μετά από ASCT σε ασθενείς χωρίς ένδειξη εξέλιξης. Η λεναλιδομίδη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων (ANC) είναι $< 1,0 \times 10^9/L$ και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 75 \times 10^9/L$

Συνιστώμενη δόση

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

Βήματα μείωσης της δόσης

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

^a Μετά από 3 κύκλους λεναλιδομίδης συντήρησης, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα, εάν είναι ανεκτή.

- Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν σε $< 30 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 30 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στο επίπεδο δόσης - 1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη μείωση κάτω από $30 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 30 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης μία φορά την ημέρα

- Ουδετεροπενία

Όταν τα ουδετερόφιλα	Συνιστώμενη πορεία ^a
Μειωθούν σε $< 0,5 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στο επίπεδο δόσης - 1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη μείωση κάτω από $< 0,5 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδα στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης μία φορά την ημέρα

^a Κατά την κρίση του γιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, προσθέστε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και διατηρήστε το επίπεδο δόσης της λεναλιδομίδης.

Πολλαπλό μνέλωμα με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

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

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της λεναλιδομίδης είναι 25 mg χορηγούμενα από του στόματος μία φορά την ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 21 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών. Η συνιστώμενη δόση δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg χορηγούμενα από του στόματος μία φορά την ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12 και 17 έως 20 κάθε κύκλου 28 ημερών για τους πρώτους 4 κύκλους θεραπείας και στη συνέχεια 40 mg μία φορά την ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 4 κάθε 28 ημέρες. Οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά ποια δόση δεξαμεθαζόνης πρέπει να χρησιμοποιείται, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση του ασθενούς και της ασθένειάς του.

- Βήματα μείωσης της δόσης

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

- Θρομβοπενία

Όταν τα αιμοπετάλια	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν για πρώτη φορά σε $< 30 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδα

Επιστρέψουν σε $\geq 30 \times 10^9/L$	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο επίπεδο δόσης -1
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από $30 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 30 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -2 ή -3) μία φορά την ημέρα. Μην χορηγήσετε δόση μικρότερη των 5 mg μία φορά την ημέρα.
- Ουδετεροπενία	
Όταν τα ουδετερόφιλα	Συνιστώμενη πορεία
Μειωθούν για πρώτη φορά σε $< 0,5 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$ όταν η ουδετεροπενία η μόνη παρατηρούμενη τοξικότητα	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στη δόση μία φορά την ημέρα
Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$ όταν παρατηρούνται δοσοεξαρτώμενες αιματολογικές τοξικότητες, εκτός της ουδετεροπενίας	Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο επίπεδο δόσης -1 μία φορά την ημέρα
Για κάθε επόμενη πτώση κάτω από $< 0,5 \times 10^9/L$ Επιστρέψουν σε $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Διακόψτε τη θεραπεία με λεναλιδομίδη Ξαναρχίστε τη λεναλιδομίδη στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (επίπεδο δόσης -1, -2 ή -3) μία φορά την ημέρα. Μην χορηγήσετε δόση μικρότερη των 5 mg μία φορά την ημέρα

^a Κατά την κρίση του γιατρού, εάν η ουδετεροπενία είναι η μόνη τοξικότητα σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης, προσθέστε παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και διατηρήστε το επίπεδο δόσης της λεναλιδομιδής.

Όλες οι ενδείξεις

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

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

Ειδικόι πληθυσμοί

- Παιδιατρικός πληθυσμός

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

- Ηλικιωμένοι

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

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

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα ηλικίας 75 ετών και άνω θα πρέπει να αξιολογούνται

προσεκτικά πριν το ενδεχόμενο λήψης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

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

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

Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

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

- Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και πολλαπλό μυέλωμα, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα.

Οι ακόλουθες προσαρμογές της δόσης συνιστώνται κατά την έναρξη της θεραπείας και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Δεν υπάρχει εμπειρία σε δοκιμές φάσης 3 με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (*End Stage Renal Disease*, ESRD) (CLcr < 30 ml/min, απαιτεί αιμοκάθαρση).

Πολλαπλό μυέλωμα

Νεφρική λειτουργία (CLcr)	Προσαρμογή της δόσης
Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	10 mg μία φορά την ημέρα ¹
Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, δεν απαιτεί αιμοκάθαρση)	7,5 mg μία φορά την ημέρα ² 15 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα
Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, απαιτεί αιμοκάθαρση)	5 mg μία φορά την ημέρα. Κατά τις ημέρες της αιμοκάθαρσης, η δόση πρέπει να χορηγείται μετά την αιμοκάθαρση.

¹ Η δόση μπορεί να αναπροσαρμοστεί σε 15 mg μία φορά την ημέρα μετά από 2 κύκλους, εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία και ανέχεται τη θεραπεία.

² Σε χώρες όπου διατίθεται το καψάκιο των 7,5 mg.

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

- Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια Myelomide θα πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος περίπου την ίδια ώρα τις προγραμματισμένες μέρες. Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται, να σπάζονται ή να μασώνται. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό, με ή χωρίς φαγητό.

Για την αφαίρεση του καψακίου από την κυψέλη συνιστάται να πιέζεται μόνο στο ένα άκρο του, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο παραμόρφωσης ή θραύσης του καψακίου.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Έγκυες γυναίκες.
- Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης εκτός εάν ικανοποιούνται όλες οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν η λεναλιδομίδη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να συμβουλευέστε την αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Προειδοποίηση κύησης

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

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

Κριτήρια για γυναίκες χωρίς δυνατότητα τεκνοποίησης

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

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

Ενημέρωση

Η λεναλιδομίδη αντενδείκνυται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν ικανοποιούνται όλα τα ακόλουθα κριτήρια:

- Η ασθενής κατανοεί τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης στο έμβρυο.
- Κατανοεί την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, αδιάλειπτα, τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν

την έναρξη της θεραπείας, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

- Ακόμα και στην περίπτωση που μια γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθεί όλες τις συστάσεις σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Η ασθενής θα πρέπει να είναι ικανή να συμμορφώνεται με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
- Η ασθενής έχει ενημερωθεί και κατανοεί τις ενδεχόμενες συνέπειες της κύησης και την ανάγκη άμεσης ενημέρωσης του ιατρού σε περίπτωση που υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη έναρξης της θεραπείας ευθύς αμέσως μετά τη συνταγογράφηση της λεναλιδομίδης, μετά από αρνητική δοκιμασία κύησης.
- Η ασθενής κατανοεί την ανάγκη και δέχεται να υποβάλλεται σε δοκιμασία κύησης τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες εκτός από την περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγικής στείρωσης.
- Η ασθενής βεβαιώνει ότι κατανοεί τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση της λεναλιδομίδης.

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

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

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να διασφαλίσει τα ακόλουθα για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης:

- Η ασθενής συμμορφώνεται με τις προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης, συμπεριλαμβανομένης επιβεβαίωσης ότι το έχει κατανοήσει επαρκώς.
- Η ασθενής έχει αποδεχθεί τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις.

Αντισύλληψη

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

Τα ακόλουθα μπορούν να θεωρηθούν ως παραδείγματα κατάλληλων μεθόδων αντισύλληψης:

- Εμφύτευμα
- Ενδομητρικό σύστημα (intrauterine system, IUS) απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης
- «Αποθήκη» οξικής μεδροξυπρογεστερόνης
- Σαλπινγική στείρωση
- Σεξουαλική επαφή μόνο με άνδρα που έχει υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου. Η εκτομή του

- σπερματικού πόρου πρέπει να επιβεβαιωθεί με δύο αρνητικές αναλύσεις σπέρματος.
- Χάπια αναστολής της ωορρηξίας που περιέχουν μόνο προγεστερόνη (π.χ. δεσογεστρέλη)

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

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

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

Δοκιμασίες Κύησης

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

Πριν την έναρξη της θεραπείας

Όταν συνταγογραφείται η λεναλιδομίδη, θα πρέπει να πραγματοποιείται μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης, ή στο διάστημα των 3 ημερών πριν την επίσκεψη στον συνταγογράφο ιατρό, εφόσον η ασθενής έχει χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Η δοκιμασία πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η ασθενής δεν είναι έγκυος όταν αρχίζει τη θεραπεία με λεναλιδομίδη.

Παρακολούθηση και ολοκλήρωση της θεραπείας

Μία δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εκτός στην περίπτωση επιβεβαιωμένης σαλπινγιτικής στέρωσης. Αυτές οι δοκιμασίες κύησης πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ημέρα της επίσκεψης συνταγογράφησης ή εντός 3 ημερών πριν από την επίσκεψη στον συνταγογράφο ιατρό.

Επιπρόσθετες προφυλάξεις

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

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

Εκπαιδευτικά υλικά, περιορισμοί συνταγογράφησης και χορήγησης

Προκειμένου να βοηθήσει τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση εμβρύων στη λεναλιδομίδη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικό υλικό στους επαγγελματίες υγείας, προκειμένου να τονίσει τις προειδοποιήσεις σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης της λεναλιδομίδης, να προσφέρει συμβουλές σχετικά με την αντισύλληψη πριν την έναρξη της θεραπείας και να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με την ανάγκη για δοκιμασίες κύησης. Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τους άνδρες και τις γυναίκες ασθενείς σχετικά με τον αναμενόμενο κίνδυνο τερατογόνου δράσης και τα αυστηρά μέτρα πρόληψης κύησης, όπως καθορίζονται στο Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης, και να παρέχει στους ασθενείς τα κατάλληλα εκπαιδευτικά φυλλάδια για τον ασθενή, την κάρτα ασθενούς και/ή ισοδύναμο μέσο, σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο εθνικό σύστημα κάρτας ασθενούς. Σε συνεργασία με την κάθε Εθνική Αρχή έχει υλοποιηθεί ένα εθνικό ελεγχόμενο σύστημα διανομής. Το ελεγχόμενο σύστημα διανομής περιλαμβάνει τη χρήση μιας κάρτας ασθενούς και/ή ενός ισοδύναμου μέσου για συνταγογράφηση και/ή για ελέγχους χορήγησης, και τη συλλογή λεπτομερών στοιχείων σχετικά με την ένδειξη, προκειμένου να παρακολουθείται στενά η εκτός ενδείξεων χρήση εντός της χώρας. Ιδανικά, η δοκιμασία κύησης, η συνταγογράφηση και η χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιηθούν την ίδια ημέρα. Η χορήγηση της λεναλιδομίδης σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να γίνεται εντός 7 ημερών από τη συνταγογράφηση και μετά από μια αρνητική δοκιμασία κύησης υπό ιατρική επίβλεψη. Η συνταγογράφηση για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης μπορεί να έχει μέγιστη διάρκεια θεραπείας 4 εβδομάδων και οι συνταγογραφήσεις για όλους τους άλλους ασθενείς μπορεί να έχουν μέγιστη διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων.

Άλλες ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα

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

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

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

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή – συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θρόμβωσης – θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που δύνανται να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία). Ταυτόχρονη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων ή προηγούμενο ιστορικό θρομβοεμβολικών συμβάντων μπορεί επίσης να

αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς. Συνεπώς, ερυθροποιητικοί παράγοντες ή άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης, όπως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν λεναλιδομίδη με δεξαμεθαζόνη. Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης άνω των 12 g/dl θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της χορήγησης των ερυθροποιητικών παραγόντων.

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

Αν ο ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε θρομβοεμβολικά συμβάντα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ξεκινήσει συνήθης αντιπηκτική αγωγή. Όταν ο ασθενής σταθεροποιηθεί στην αντιπηκτική αγωγή και αντιμετωπιστούν οι τυχόν επιπλοκές του θρομβοεμβολικού συμβάντος, μπορεί να ξεκινήσει ξανά η θεραπεία με λεναλιδομίδη στην αρχική δόση ανάλογα με την εκτίμηση οφέλους-κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει την αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

Στις κύριες δοσοπεριοριστικές τοξικότητες της λεναλιδομίδης συμπεριλαμβάνονται η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού και του τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος, του αριθμού των αιμοπεταλίων, της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη θα πρέπει να διενεργείται κατά την επίσκεψη αναφοράς, κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας με λεναλιδομίδη και σε μηνιαία βάση εφεξής, για την παρακολούθηση για κυτταροπενίες. Σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, το σχήμα παρακολούθησης θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 εβδομάδες στους Κύκλους 3 και 4, και κατόπιν κατά την έναρξη κάθε κύκλου. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση ουδετεροπενίας, ο ιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης αυξητικών παραγόντων στη θεραπεία του ασθενούς. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια.

Συνιστάται στους ασθενείς και τους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για την αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων πετεχειών και επιστάξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα ευαίσθητα στην πρόκληση αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.8, Αιμορραγικές διαταραχές).

Η συγχορήγηση λεναλιδομίδης με άλλους μυελοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μελέτη CALGB 100104 συμπεριλαμβάνονταν συμβάντα που αναφέρθηκαν μετά από χορήγηση υψηλής δόσης μεφλαλάνης και ASCT (HDM/ASCT), καθώς και συμβάντα από την περίοδο θεραπείας συντήρησης. Μια δεύτερη ανάλυση ταυτοποίησε συμβάντα που παρουσιάστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης. Στη μελέτη IFM 2005-02, οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψαν μόνο από την περίοδο θεραπείας συντήρησης.

Συνολικά, ουδετεροπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε υψηλότερη συχνότητα στα σκέλη λεναλιδομίδης συντήρησης σε σύγκριση με τα σκέλη συντήρησης με εικονικό φάρμακο στις 2 μελέτες αξιολόγησης της λεναλιδομίδης συντήρησης σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που έχουν υποβληθεί σε ASCT (32,1% έναντι 26,7% [16,1% έναντι 1,8% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 16,4% έναντι 0,7% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα). Ανεπιθύμητες ενέργειες ουδετεροπενίας οφειλόμενες στη θεραπεία που οδήγησαν σε διακοπή της λεναλιδομίδης αναφέρθηκαν στο 2,2% των ασθενών στη

μελέτη CALGB 100104 και το 2,4% των ασθενών στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα. Εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 4 αναφέρθηκε σε παρόμοιες συχνότητες στα σκέλη λεναλιδομίδης συντήρησης σε σύγκριση με τα σκέλη συντήρησης με εικονικό φάρμακο σε αμφοτέρως τις μελέτες (0,4% έναντι 0,5% [0,4% έναντι 0,5% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης] στη μελέτη CALGB 100104 και 0,3% έναντι 0% στη μελέτη IFM 2005-02, αντίστοιχα). Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια και ενδέχεται να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας και/ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Ουδετεροπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε χαμηλότερη συχνότητα στο σκέλος λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (RVd) σε σύγκριση με το συγκριτικό σκέλος Rd (2,7% έναντι 5,9%) στη μελέτη SWOG S0777. Εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 4 αναφέρθηκε σε παρόμοιες συχνότητες στο σκέλος RVd και το σκέλος Rd (0,0% έναντι 0,4%). Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας και/ή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με , δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης.

Ουδετεροπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε στα σκέλη της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε μικρότερο βαθμό από ότι στο συγκριτικό σκέλος (8,5% σε Rd [συνεχή θεραπεία] και Rd18 [θεραπεία για 18 κύκλους διάρκειας 4 εβδομάδων] σε σύγκριση με 15% στο σκέλος μελφαλάνης/πρεδνιζόνης/θαλιδομίδης, βλ. παράγραφο 4.8). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού 4 ήταν σύμφωνα με το συγκριτικό σκέλος (0,6% σε Rd και Rd18 ασθενών υπό θεραπεία με λεναλιδομίδα/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 0,7% στο σκέλος μελφαλάνης/πρεδνιζόνης/θαλιδομίδης, βλ. παράγραφο 4.8).

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

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε κλινικές δοκιμές ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 4 (34,1% στο σκέλος μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και λεναλιδομίδης ακολουθούμενες από λεναλιδομίδα [MPR+R] και μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και λεναλιδομίδα ακολουθούμενες από ασθενείς σε εικονικό φάρμακο [MPR+p] σε σύγκριση με 7,8% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPR+p, βλ. παράγραφο 4.8). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού 4 παρατηρήθηκαν σπάνια (1,7% σε ασθενείς υπό

θεραπεία με MPR+R/MPR+p σε σύγκριση με 0,0% σε ασθενείς υπό θεραπεία με MPr+p, βλ. παράγραφο 4.8).

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

- Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

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

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

- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

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

- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Η θεραπεία με λεναλιδομίδη σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 3 και 4 σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του θυρεοειδούς

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

Περιφερική νευροπάθεια

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

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

Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου και σύνδρομο λύσης όγκου

Δεδομένου ότι η λεναλιδομίδη έχει αντι-νεοπλασματική δράση, είναι δυνατόν να εμφανιστούν οι επιπλοκές του συνδρόμου λύσης όγκου (*Tumour lysis syndrome*, TLS). Έχουν συχνά παρατηρηθεί TLS και αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (TFR) σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ),

και όχι συχνά σε ασθενείς με λεμφώματα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά TLS κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Κίνδυνο για TLS και TFR διατρέχουν ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς ξεκινούν θεραπεία με λεναλιδομίδη. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου ή της κλιμάκωσης της δόσης, και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές TLS σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη, και καμία αναφορά σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη.

Φορτίο όγκου

- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Η λεναλιδομίδη δεν συνιστάται για τη θεραπεία ασθενών με υψηλό φορτίο όγκου εάν είναι διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Πρόωρος θάνατος

Στη Μελέτη MCL-002 υπήρξε συνολικά μια εμφανής αύξηση στους πρόωρους (εντός 20 εβδομάδων) θανάτους. Ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου κατά την έναρξη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου, υπήρξαν 16/81 (20%) πρόωροι θάνατοι στο σκέλος της λεναλιδομίδης και 2/28 (7%) πρόωροι θάνατοι στο σκέλος ελέγχου. Εντός 52 εβδομάδων τα αντίστοιχα μεγέθη ήταν 32/81 (40%) και 6/28 (21%) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στη Μελέτη MCL-002, κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας 1, 11/81 (14%) ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου αποσύρθηκαν από τη θεραπεία στο σκέλος της λεναλιδομίδης έναντι 1/28 (4%) στην ομάδα ελέγχου. Ο κύριος λόγος για τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας 1 στο σκέλος της λεναλιδομίδης ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, 7/11 (64%).

Ως εκ τούτου, ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων των σημείων αντίδρασης αναζωπύρωσης όγκου (TFR). Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2 για προσαρμογές της δόσης για TFR.

Το υψηλό φορτίο όγκου ορίστηκε ως τουλάχιστον μία βλάβη που είναι ≥ 5 cm σε διάμετρο ή 3 βλάβες που είναι ≥ 3 cm.

Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου

- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση και αξιολόγηση για TFR. Οι ασθενείς με υψηλό Διεθνή Προγνωστικό Δείκτη για λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*, MIPi) κατά τη διάγνωση ή ογκώδη νόσο (τουλάχιστον μία βλάβη που είναι ≥ 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρο) κατά την έναρξη, ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο για TFR. Η αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου μπορεί να μιμηθεί εξέλιξη της νόσου (PD). Ασθενείς στις μελέτες MCL-002 και MCL-001 που εμφάνισαν TFR Βαθμού 1 και 2 έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και/ή ναρκωτικά αναλγητικά για τη διαχείριση των συμπτωμάτων της TFR. Η απόφαση σχετικά με τη λήψη θεραπευτικών μέτρων για TFR θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική κλινική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλλεργικής αντίδρασης/αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που είχαν προηγούμενες αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη θεραπεία με θαλιδομίδη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ λεναλιδομίδης και θαλιδομίδης.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων SJS και TEN και DRESS

με τη χρήση της λεναλιδομίδης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτών των αντιδράσεων από αυτούς που τους συνταγογραφούν το φάρμακο και θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εκδηλώσουν αυτά τα συμπτώματα. Η θεραπεία με λεναλιδομίδα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αποφολιδωτικού ή πομφολυγώδους εξανθήματος ή σε υποψία SJS, TEN ή DRESS και δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά από διακοπή λόγω τέτοιων αντιδράσεων. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της λεναλιδομίδης σε περίπτωση άλλων μορφών δερματικής αντίδρασης, αναλόγως της σοβαρότητας. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρού εξανθήματος που σχετίζεται με θεραπεία με θαλιδομίδα δεν θα πρέπει να λαμβάνουν λεναλιδομίδα.

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Καρυότυπος

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

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

- Κατάσταση του γονιδίου TP53

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

Εξέλιξη σε άλλες κακοήθειες στο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Στο λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, η AML, οι κακοήθειες B-κυττάρων και οι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος (Non-melanoma skin cancer, NMSC) αποτελούν πιθανούς κινδύνους.

Ηπατικές διαταραχές

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

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

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

ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία.

Λοίμωξη με ή χωρίς ουδετεροπενία

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

Ιική επανενεργοποίηση

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

Μερικά από τα περιστατικά ιικής επανενεργοποίησης είχαν θανατηφόρα έκβαση.

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

Έχει αναφερθεί σπάνια επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη οι οποίοι έχουν μολυνθεί στο παρελθόν με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Μερικά από αυτά τα περιστατικά έχουν εξελιχθεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα τη διακοπή της λεναλιδομίδης και τη χορήγηση επαρκούς αντι-ιικής θεραπείας. Η κατάσταση του ιού ηπατίτιδας Β θα πρέπει να καθοριστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Για ασθενείς με θετική εξέταση για λοίμωξη από HBV, συνιστάται η συμβουλή γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η λεναλιδομίδη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από HBV, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που είναι αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από HBV καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

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

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

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

Ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα

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

Καταρράκτης

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

Πνευμονική υπέρταση

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

Προειδοποίηση σε σχέση με τα έκδοχα:

Νάτριο:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά μέγιστη ημερήσια δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη αλληλεπίδρασης με τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά. Η λεναλιδομίδα δεν είναι επαγωγέας ενζύμων. Σε μια *in vitro* μελέτη με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η λεναλιδομίδα, σε διάφορες συγκεντρώσεις που δοκιμάστηκαν, δεν έδειξε επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4/5. Συνεπώς, δεν αναμένεται επαγωγή που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών, εάν η λεναλιδομίδα χορηγείται μόνη της. Εντούτοις, η δεξαμεθαζόνη είναι γνωστό ότι είναι ένας ασθενής έως μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 και είναι επίσης πιθανόν να επηρεάζει άλλα ένζυμα καθώς και μεταφορείς. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα προς αποφυγή της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Βαρφαρίνη

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg λεναλιδομίδης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης R- και S-βαρφαρίνης. Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg βαρφαρίνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης. Εντούτοις, δεν είναι

γνωστό εάν υπάρχει αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης (συνδυασμένη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη). Η δεξαμεθαζόνη είναι ένας ασθενής έως μέτριος ενζυμικός επαγωγέας και η επίδρασή της στη βαρφαρίνη είναι άγνωστη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συγκέντρωσης βαρφαρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Διγοξίνη

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

Στατίνες

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

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών δόσεων δεξαμεθαζόνης (40 mg μία φορά την ημέρα) δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων της λεναλιδομίδης (25 mg μία φορά την ημέρα).

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση που προκύψει κύηση σε μια γυναίκα η οποία λαμβάνει θεραπεία με λεναλιδομίδη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση. Σε περίπτωση που προκύψει κύηση σε σύντροφο άνδρα ασθενούς που λαμβάνει λεναλιδομίδη, προτείνεται η σύντροφος του ασθενούς να παραπεμφθεί σε ιατρό ειδικευμένο ή πεπειραμένο στις διαμαρτίες διάπλασης για αξιολόγηση και καθοδήγηση.

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

Κύηση

Η λεναλιδομίδη σχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι μια γνωστή τερατογόνος

δραστική ουσία για τον άνθρωπο που προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες απειλητικές για τη ζωή.

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης

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

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα ($\geq 5\%$) με τη λεναλιδομίδη συντήρησης από ό,τι με το εικονικό φάρμακο ήταν οι εξής:

- Πνευμονίες (10,6%, συνδυασμένος όρος) από τη μελέτη IFM 2005-02
- Λοίμωξη του πνεύμονα (9,4% [9,4% μετά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης]) από τη μελέτη CALGB 100104

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

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

κόπωση (22,8% [17,9%]), λευκοπενία (22,8% [18,8%]) και αναιμία (21,0% [13,8%]).

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

Στη μελέτη SWOG S0777, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα ($\geq 5\%$) με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη σε σχέση με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ήταν:

- Υπόταση (6,5%), λοίμωξη του πνεύμονα (5,7%), αφυδάτωση (5,0%)

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

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα ($\geq 5\%$) στο συνδυασμό λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης (Rd και Rd18) από ότι με μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και θαλιδομίδη (MPT) ήταν:

- Πνευμονία (9,8%)
- Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας) (6,3%)

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

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα ($\geq 5\%$) με μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και λεναλιδομίδη ακολουθούμενες από λεναλιδομίδη συντήρησης (MPR+R) ή μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και λεναλιδομίδη ακολουθούμενες από εικονικό φάρμακο (MPR+p) από ότι με μελφαλάνη, πρεδνιζόνη και εικονικό φάρμακο ακολουθούμενα από εικονικό φάρμακο (MPR+p) ήταν:

- Εμπύρετη ουδετεροπενία (6,0%)
- Αναιμία (5,3%)

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

Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

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

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στο συνδυασμό λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης από ότι στο συνδυασμό εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης ήταν:

- Φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ουδετεροπενία βαθμού 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρουσιάστηκαν συχνότερα με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη από ότι με εικονικό φάρμακο και δεξαμεθαζόνη σε κοινές κλινικές δοκιμές

πολλαπλού μυελώματος (MM-009 και MM-010) ήταν κόπωση (43,9%), ουδετεροπενία (42,2%), δυσκοιλιότητα (40,5%), διάρροια (38,5%), μυϊκές κράμπες (33,4%), αναιμία (31,4%), θρομβοπενία (21,5%) και εξάνθημα (21,2%).

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

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

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

Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται:

- Φλεβική θρομβοεμβολή (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4, εμπύρετη ουδετεροπενία και θρομβοπενία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της λεναλιδομίδης σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα βασίζεται σε δεδομένα από 254 ασθενείς από μία φάσης 2, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη MCL-002 (βλ. παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, στον πίνακα 3 έχουν συμπεριληφθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από την υποστηρικτική μελέτη MCL-001.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στη μελέτη MCL-002 (με διαφορά τουλάχιστον 2 ποσοστιαίων μονάδων) στο σκέλος λεναλιδομίδης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου ήταν:

- Ουδετεροπενία (3,6%)
- Πνευμονική εμβολή (3,6%)
- Διάρροια (3,6%)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται πιο συχνά και παρουσιάστηκαν πιο συχνά στο σκέλος λεναλιδομίδης σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου στη μελέτη MCL-002 ήταν ουδετεροπενία (50,9%), αναιμία (28,7%), διάρροια (22,8%), κόπωση (21,0%), δυσκοιλιότητα (17,4%), πυρεξία (16,8%) και εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένης αλλεργικής δερματίτιδας) (16,2%).

Στη Μελέτη MCL-002 υπήρξε συνολικά μια εμφανής αύξηση στους πρόωρους (εντός 20 εβδομάδων) θανάτους. Ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου κατά την έναρξη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου, 16/81 (20%) πρόωροι θάνατοι στο σκέλος της λεναλιδομίδης και 2/28 (7%) πρόωροι θάνατοι στο σκέλος ελέγχου. Εντός 52 εβδομάδων τα αντίστοιχα μεγέθη ήταν 32/81 (39,5%) και 6/28 (21%) (βλ. παράγραφο 5.1).

Κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας 1, 11/81 (14%) ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου αποσύρθηκαν από τη θεραπεία στο σκέλος της λεναλιδομίδης έναντι 1/28 (4%) στην ομάδα ελέγχου. Ο κύριος λόγος για τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου κατά τη διάρκεια του κύκλου θεραπείας 1 στο σκέλος της λεναλιδομίδης ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, 7/11 (64%). Το υψηλό

φορτίο όγκου ορίστηκε ως τουλάχιστον μία βλάβη που είναι ≥ 5 cm σε διάμετρο ή 3 βλάβες που είναι ≥ 3 cm.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

Συνοπτικός πίνακας για τη μονοθεραπεία στο ΠΜ

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<p><u>Πολύ συχνές</u> Πνευμονιές^{ο,α}, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουδετεροπενική λοίμωξη, βρογχίτιδα^ο, γρίπη^ο, γαστρεντερίτιδα^ο, παραρρινοκολπίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ρινίτιδα</p> <p><u>Συχνές</u> Λοίμωξη^ο, ουρολοίμωξη^{ο,*}, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του πνεύμονα^ο</p>	<p><u>Πολύ συχνές</u> Πνευμονιές^{ο,α}, ουδετεροπενική λοίμωξη</p> <p><u>Συχνές</u> Σηψαιμία^{ο,β}, βακτηριαμία, λοίμωξη του πνεύμονα^ο, βακτηριακή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα^ο, γρίπη^ο, γαστρεντερίτιδα^ο, έρπης ζωστήρας^ο, λοίμωξη^ο</p>
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<p><u>Συχνές</u> Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο^{ο,*}</p>	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<p><u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία^{α,ο}, εμπύρετη ουδετεροπενία^{α,ο}, θρομβοπενία^{α,ο}, αναιμία, λευκοπενία^ο, λεμφοπενία</p>	<p><u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία^{α,ο}, εμπύρετη ουδετεροπενία^{α,ο}, θρομβοπενία^{α,ο}, αναιμία, λευκοπενία^ο, λεμφοπενία</p> <p><u>Συχνές</u></p>

		Πανκυτταροπενία ^δ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές</u> Υποκαλιαιμία	<u>Συχνές</u> Υποκαλιαιμία, αφυδάτωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Παραισθησίες <u>Συχνές</u> Περιφερική νευροπάθεια ^γ	<u>Συχνές</u> Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Πνευμονική εμβολή ^{δ,*}	<u>Συχνές</u> Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ^{α,δ,δ}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Πολύ συχνές</u> Βήχας <u>Συχνές</u> Δύσπνοια ^δ , Ρινόρροια <u>Οχι συχνές</u> Πνευμονική υπέρταση	<u>Συχνές</u> Δύσπνοια ^δ <u>Σπάνιες</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>
Διαταραχές του	Πολύ συχνές	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
γαστρεντερικού	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, ναυτία <u>Συχνές</u> Έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Διάρροια, έμετος, ναυτία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Πολύ συχνές</u> Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	<u>Συχνές</u> Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Εξάνθημα, ξηροδερμία	<u>Συχνές</u> Εξάνθημα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Μυϊκοί σπασμοί <u>Συχνές</u> Μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	<u>Συχνές</u> Κόπωση, εξασθένιση

^ι Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΝΔΠΜ που έχουν υποβληθεί σε ASCT

* Ισχύει μόνο για τις σοβαρές φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

^β Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «Πνευμονίες» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Βρογχοπνευμονία, λοβώδης πνευμονία, πνευμονία από Pneumocystis jirovecii, πνευμονία, πνευμονία από κλεμπσιέλλα, πνευμονία από λεγιονέλλα, πνευμονία από μυκόπλασμα, πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία ιογενής, διαταραχή πνεύμονα, πνευμονίτιδα

^β Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «σηψαιμία» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Βακτηριακή σηψαιμία, σηψαιμία από πνευμονιόκοκκο, σηπτική καταπληξία, σηψαιμία από σταφυλόκοκκο

^γ Υπό τον συνδυασμένο όρο ανεπιθύμητων ενεργειών «Περιφερική νευροπάθεια» περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι: Περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια

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

Συνοπτικός πίνακας για τη θεραπεία συνδυασμού σε Πολλαπλό Μυέλωμα

Ο ακόλουθος πίνακας προκύπτει από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τις μελέτες πολλαπλού μυελώματος με θεραπεία συνδυασμού. Τα δεδομένα δεν προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τη μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας στα σκέλη που περιείχαν λεναλιδομίδη και συνέχισαν μέχρι την εξέλιξη της νόσου έναντι του συγκριτικού σκέλους στις βασικές μελέτες πολλαπλού μυελώματος (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Πολύ συχνές</u> Πνευμονία ^{0,00} , λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ⁰ , βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων) ⁰ , ρινοφαρυγγίτιδα, φαρυγγίτιδα, βρογχίτιδα ⁰ , ρινίτιδα <u>Συχνές</u> Σηψαιμία ^{0,00} , λοίμωξη του πνεύμονα ⁰⁰ , ουρολοίμωξη ⁰⁰ , παραρρινοκολπίτιδα ⁰	<u>Συχνές</u> Πνευμονία ^{0,00} , βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων) ⁰ , κυτταρίτιδα ⁰ , σηψαιμία ^{0,00} , λοίμωξη του πνεύμονα ⁰⁰ , βρογχίτιδα ⁰ , λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος ⁰⁰ , ουρολοίμωξη ⁰⁰ , εντεροκολίτιδα λοιμώδης
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<u>Όχι συχνές</u> Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ^{^,0} , δερματικός καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων ^{^,0,*}	<u>Συχνές</u> Οξεία μυελογενής λευχαιμία ⁰ , μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ⁰ , καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο ^{^,0,**} <u>Όχι συχνές</u> Τ-λεμφοκυτταρική οξεία λευχαιμία ⁰ , βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ^{^,0} , σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία ^{^,0,00} , θρομβοπενία ^{^,0,00} , αναιμία ⁰ , αιμορραγική διαταραχή [^] , λευκοπενία, λεμφοπενία <u>Συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία ^{^,0} , πανκυτταροπενία ⁰ <u>Όχι συχνές</u> Αιμόλυση, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αιμολυτική αναιμία	<u>Πολύ συχνές</u> Ουδετεροπενία ^{^,0,00} , θρομβοπενία ^{^,0,00} , αναιμία ⁰ , λευκοπενία, λεμφοπενία <u>Συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία ^{^,0} , πανκυτταροπενία ⁰ , αιμολυτική αναιμία <u>Όχι συχνές</u> Υπερπηκτικότητα, διαταραχή στην πήξη του αίματος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Όχι συχνές</u> Υπερευαισθησία [^]	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Υποθυρεοειδισμός	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές</u> Υποκαλιαιμία ^{0,00} , υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, υπασβεστιαίμια ⁰ , υπονατρίαίμια ⁰ , αφυδάτωση ⁰⁰ , μειωμένη όρεξη ⁰⁰ , μειωμένο σωματικό βάρος <u>Συχνές</u> Υπομαγνησιαίμια, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαίμια ⁺	<u>Συχνές</u> Υποκαλιαιμία ^{0,00} , υπεργλυκαιμία, υπασβεστιαίμια ⁰ , σακχαρώδης διαβήτης ⁰ , υποφωσφαταιμία, υπονατρίαίμια ⁰ , υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα, αφυδάτωση ⁰⁰ , μειωμένη όρεξη ⁰⁰ , μειωμένο σωματικό βάρος
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Κατάθλιψη, αϋπνία <u>Όχι συχνές</u> Απώλεια της γενετήσιας ορμής	<u>Συχνές</u> Κατάθλιψη, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Περιφερικές νευροπάθειες ⁰⁰ , παραισθησία, ζάλη ⁰⁰ , τρόμος, δυσγευσία, κεφαλαλγία <u>Συχνές</u> Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, συγκοπή ⁰⁰ , νευραλγία, δυσαισθησία	<u>Πολύ συχνές</u> Περιφερικές νευροπάθειες ⁰⁰ <u>Συχνές</u> Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ⁰ , ζάλη ⁰⁰ , συγκοπή ⁰⁰ , νευραλγία <u>Όχι συχνές</u> Ενδοκρανιακή αιμορραγία [^] , παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλική ισχαιμία
Οφθαλμικές διαταραχές	<u>Πολύ συχνές</u> Καταρράκτης, θαμπή όραση <u>Συχνές</u> Μειωμένη οπτική οξύτητα	<u>Συχνές</u> Καταρράκτης <u>Όχι συχνές</u> Τύφλωση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Συχνές</u> Κώφωση (συμπεριλαμβανομένης υποακοΐας), εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Κολπική μαρμαρυγή ^{0,00} , βραδυκαρδία <u>Όχι συχνές</u> Αρρυθμία, παρατεταμένο διάστημα QT, κολπικός πτερυγισμός, έκτακτες κοιλιακές συστολές	<u>Συχνές</u> Έμφραγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου του οξέος) ^{^,0} , κολπική μαρμαρυγή ^{0,00} , συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ⁰ , ταχυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια ^{0,00} , ισχαιμία του μυοκαρδίου ⁰

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Αγγειακές διαταραχές	<p><u>Πολύ συχνές</u> Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια[^], κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή^{^,0,00}, υπόταση⁰⁰</p> <p><u>Συχνές</u> Υπέρταση, εκχύμωση[^]</p>	<p><u>Πολύ συχνές</u> Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια[^], κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή^{^,0,00}</p> <p><u>Συχνές</u> Αγγειίτιδα, υπόταση⁰⁰, υπέρταση</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Ισχαιμία, περιφερική ισχαιμία, θρόμβωση ενδοκρανιακού φλεβώδους κόλπου</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<p><u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια^{0,00}, επίσταξη[^], βήχας</p> <p><u>Συχνές</u> Δυσφωνία</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Πνευμονική υπέρταση</p>	<p><u>Συχνές</u> Αναπνευστική δυσχέρεια⁰, δύσπνοια^{0,00}, πλευριτικός πόνος⁰⁰, υποξία⁰⁰</p> <p><u>Σπάνιες</u> Πνευμονική υπέρταση</p>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<p><u>Πολύ συχνές</u> Διάρροια^{0,00}, δυσκοιλιότητα⁰, κοιλιακό άλγος⁰⁰, ναυτία, έμετος⁰⁰, δυσπεψία, ξηροστομία, στοματίτιδα</p> <p><u>Συχνές</u> Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας του ορθού, αιμορροϊδικής αιμορραγίας, αιμορραγίας πεπτικού έλκους και ουλορραγίας)^{^,00}, δυσφαγία</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Κολίτιδα, φλεγμονή του τυφλού</p>	<p><u>Συχνές</u> Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα^{^,0,00}, απόφραξη του λεπτού εντέρου⁰⁰, διάρροια⁰⁰, δυσκοιλιότητα⁰, κοιλιακό άλγος⁰⁰, ναυτία, έμετος⁰⁰</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<p><u>Πολύ συχνές</u> Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση</p> <p><u>Συχνές</u> Ηπατοκυτταρική βλάβη⁰⁰, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας⁰, υπερχολερυθριναιμία</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Ηπατική ανεπάρκεια[^]</p>	<p><u>Συχνές</u> Χολόσταση⁰, ηπατοτοξικότητα, - ηπατοκυτταρική βλάβη⁰⁰, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας⁰</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Ηπατική ανεπάρκεια[^]</p>

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p><u>Πολύ συχνές</u> Εξανθήματα⁰⁰, κνησμός</p> <p><u>Συχνές</u> Κνίδωση, υπεριδρωσία, ξηροδερμία, υπέρχρωση δέρματος, έκζεμα, ερύθημα</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα⁰⁰, δυσχρωματισμός δέρματος, αντίδραση φωτοευαισθησίας</p>	<p><u>Συχνές</u> Εξανθήματα⁰⁰</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα⁰⁰</p>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<p><u>Πολύ συχνές</u> Μυϊκή αδυναμία⁰⁰, μυϊκοί σπασμοί, οστικός πόνος⁰, πόνος και δυσανεξία του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (συμπεριλαμβανομένης της οσφυαλγίας^{0,00}), άλγος άκρου, μυαλγία, αρθραλγία⁰</p> <p><u>Συχνές</u> Διόγκωση άρθρωσης</p>	<p><u>Συχνές</u> Μυϊκή αδυναμία⁰⁰, οστικός πόνος⁰, πόνος και δυσανεξία του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού (συμπεριλαμβανομένης της οσφυαλγίας^{0,00})</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Διόγκωση άρθρωσης</p>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<p><u>Πολύ συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας)^{0,00}</p> <p><u>Συχνές</u> Αιματουρία[^], κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων</p> <p><u>Όχι συχνές</u> Επίκτητο σύνδρομο Fanconi</p>	<p><u>Όχι συχνές</u> Νέκρωση νεφρικών σωληναρίων</p>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<p><u>Συχνές</u> Στυτική δυσλειτουργία</p>	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p><u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση^{0,00}, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου περιφερικού οιδήματος), πυρεξία^{0,00}, εξασθένιση, γριπώδης συνδρομή (συμπεριλαμβάνονται πυρεξία, βήχας, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, κεφαλαλγία και ρίγη)</p> <p><u>Συχνές</u> Θωρακικό άλγος^{0,00}, λήθαργος</p>	<p><u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση^{0,00}</p> <p><u>Συχνές</u> Περιφερικό οίδημα, πυρεξία^{0,00}, εξασθένιση</p>

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Παρακλινικές εξετάσεις	<u>Πολύ συχνές</u> <u>Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση</u> αίματος <u>Συχνές</u> C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	<u>Συχνές</u> Πτώση, μώλωπες [^]	

^{oo} Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ΝΑΠΙΜ που είχαν λάβει λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη

[^]βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

^o Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή μεφαλάνη και πρεδνιζόνη

+ Ισχύει μόνο για τις σοβαρές φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Συνοπτικός πίνακας για τη μονοθεραπεία

Οι ακόλουθοι πίνακες προκύπτουν από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τις κύριες μελέτες στη μονοθεραπεία για μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα.

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Πολύ συχνές</u> Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων) ^o	<u>Πολύ συχνές</u> Πνευμονία ^o <u>Συχνές</u> Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων) ^o , βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Θρομβοπενία ^{^,o} , ουδετεροπενία ^{^,o} , λευκοπενία	<u>Πολύ συχνές</u> Θρομβοπενία ^{^,o} , ουδετεροπενία ^{^,o} , λευκοπενία <u>Συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία ^{^,o}
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές</u> Μειωμένη όρεξη <u>Συχνές</u> Υπερφόρτωση σιδήρου, μειωμένο σωματικό βάρος	<u>Συχνές</u> Υπεργλυκαιμία ^o , μειωμένη όρεξη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Ψυχιατρικές διαταραχές		<u>Συχνές</u> Μεταβολή της διάθεσης ^{ο,~}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Ζάλη, κεφαλαλγία <u>Συχνές</u> Παραισθησία	
Καρδιακές διαταραχές		<u>Συχνές</u> Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ^{^,ο} , κολπική μαρμαρυγή ^ο , καρδιακή ανεπάρκεια ^ο
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Υπέρταση, αιμάτωμα	<u>Συχνές</u> Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, κυρίως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή ^{^,ο}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Πολύ συχνές</u> Επίσταξη [^] <u>Οχι συχνές</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>	<u>Σπάνιες</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u> Διάρροια ^ο , κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου άλγους άνω κοιλιακής χώρας), ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα <u>Συχνές</u> Ξηροστομία, δυσπεψία	<u>Συχνές</u> Διάρροια ^ο , ναυτία, οδονταλγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Συχνές</u> Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	<u>Συχνές</u> Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Εξανθήματα, ξηροδερμία, κνησμός	<u>Συχνές</u> Εξανθήματα, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικό άλγος (συμπεριλαμβανομένων οσφυαλγίας ^ο και άλγους άκρου), αρθραλγία, μυαλγία	<u>Συχνές</u> Οσφυαλγία ^ο
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		<u>Συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια ^ο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση, περιφερικό οίδημα, γριπώδης συνδρομή (συμπεριλαμβανομένων πυρεξίας, βήχα, φαρυγγίτιδας, μυαλγίας, μυοσκελετικού άλγους, κεφαλαλγίας)	<u>Συχνές</u> Πυρεξία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		<u>Συχνές</u> Πτώση

[^]βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

^οΑνεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων.

^ηΗ μεταβολή της διάθεσης αναφέρθηκε ως συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στη μελέτη φάσης 3 μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Δεν αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 3 ή 4

Αλγόριθμος που εφαρμόζεται ώστε να συμπεριληφθούν στην ΠΧΠ: Όλες οι ADRs που ελήφθησαν από τον αλγόριθμο της μελέτης φάσης 3 συμπεριλαμβάνονται στην ΠΧΠ της ΕΕ. Για αυτές τις ADRs, διεξήχθη ένας πρόσθετος έλεγχος της συχνότητας των ADRs που ελήφθησαν από τον αλγόριθμο της μελέτης φάσης 2 και, σε περίπτωση που η συχνότητα των ADRs στη μελέτη φάσης 2 ήταν υψηλότερη από αυτή στη μελέτη φάσης 3, το συμβάν συμπεριλαμβανόταν στην ΠΧΠ της ΕΕ στη συχνότητα που παρουσιαζόταν στη μελέτη φάσης 2.

#Αλγόριθμος που εφαρμόστηκε για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα:

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

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Πολύ συχνές</u> Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων) ^ο , ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία ^ο <u>Συχνές</u> Παραρρινοκολπίτιδα	<u>Συχνές</u> Βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων) ^ο , πνευμονία ^ο
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<u>Συχνές</u> Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου	<u>Συχνές</u> Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου, δερματικός καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων ^{^,ο} , βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ^{^,ο}
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Πολύ συχνές</u> Θρομβοπενία [^] , ουδετεροπενία ^{^,ο} , λευκοπενία ^ο , αναιμία ^ο <u>Συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία ^{^,ο}	<u>Πολύ συχνές</u> Θρομβοπενία [^] , ουδετεροπενία ^{^,ο} , αναιμία ^ο <u>Συχνές</u> Εμπύρετη ουδετεροπενία ^{^,ο} , λευκοπενία ^ο

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>Πολύ συχνές</u> Μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, υποκαλιαιμία <u>Συχνές</u> Αφυδάτωση [◊]	<u>Συχνές</u> Αφυδάτωση [◊] , υπονατριάμια, υπασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Δυσγευσία, κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια	<u>Συχνές</u> Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, λήθαργος
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<u>Συχνές</u> Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		<u>Συχνές</u> Έμφραγμα του μυοκαρδίου (συμπεριλαμβανομένου οξέος) ^{^,◊} , καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	<u>Συχνές</u> Υπόταση [◊]	<u>Συχνές</u> Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [◊] , πνευμονική εμβολή ^{^,◊} , υπόταση [◊]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Πολύ συχνές</u> Δύσπνοια [◊] <u>Όχι συχνές</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>	<u>Συχνές</u> Δύσπνοια [◊] <u>Σπάνιες</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<u>Πολύ συχνές</u> Διάρροια [◊] , ναυτία [◊] , έμετος [◊] , δυσκοιλιότητα <u>Συχνές</u> Κοιλιακό άλγος [◊]	<u>Συχνές</u> Διάρροια [◊] , κοιλιακό άλγος [◊] , δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένης αλλεργικής δερματίτιδας), κνησμός <u>Συχνές</u> Νυκτερινοί ιδρώτες, ξηροδερμία	<u>Συχνές</u> Εξανθήματα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<u>Πολύ συχνές</u> Μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία <u>Συχνές</u> Αρθραλγία, άλγος άκρου, μυϊκή αδυναμία [◊]	<u>Συχνές</u> Οσφυαλγία, μυϊκή αδυναμία [◊] , αρθραλγία, άλγος άκρου
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		<u>Συχνές</u> Νεφρική ανεπάρκεια [◊]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<u>Πολύ συχνές</u> Κόπωση, εξασθένιση [◊] , περιφερικό οίδημα, γριπώδης συνδρομή (συμπεριλαμβανομένων πυρεξίας [◊] , βήχα) <u>Συχνές</u> Ρίγη	<u>Συχνές</u> Πυρεξία [◊] , εξασθένιση [◊] , κόπωση

[^]βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

[°]Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σοβαρές σε κλινικές δοκιμές λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα.

Αλγόριθμος που εφαρμόστηκε για το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα:

- Ελεγχόμενη μελέτη φάσης 2 λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα
 - o Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με $\geq 5\%$ των ατόμων στο σκέλος της λεναλιδομίδης και τουλάχιστον 2% διαφορά στο ποσοστό μεταξύ του σκέλους λεναλιδομίδης και του σκέλους ελέγχου
 - o Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία βαθμού 3 ή 4 σε $\geq 1\%$ των ατόμων στο σκέλος της λεναλιδομίδης και τουλάχιστον 1,0% διαφορά στο ποσοστό μεταξύ του σκέλους λεναλιδομίδης και του σκέλους ελέγχου
 - o Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία σε $\geq 1\%$ των ατόμων στο σκέλος της λεναλιδομίδης και τουλάχιστον 1,0% διαφορά στο ποσοστό μεταξύ του σκέλους λεναλιδομίδης και του σκέλους ελέγχου
- Μονού σκέλους μελέτη φάσης 2 λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα
 - o Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία με $\geq 5\%$ των ατόμων
 - o Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία βαθμού 3 ή 4 που αναφέρθηκαν σε 2 ή περισσότερα άτομα
 - o Όλες οι Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε 2 ή περισσότερα άτομα

Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία στην αγορά

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3–4/Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>Μη γνωστές</u> Ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β	<u>Μη γνωστές</u> Ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		<u>Σπάνιες</u> Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<u>Μη γνωστές</u> <u>Επίκτητη αιμοφιλία</u>	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>Μη γνωστές</u> Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>Συχνές</u> Υπερθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<u>Όχι συχνές</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>	<u>Μη γνωστές</u> Διάμεση πνευμονίτιδα <u>Σπάνιες</u> <u>Πνευμονική υπέρταση</u>
Διαταραχές του γαστρεντερικού		<u>Μη γνωστές</u> Παγκρεατίτιδα, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων διατρήσεων εκκολπώματος, εντέρου και παχέος εντέρου) [^]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες/Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4/Συχνότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<u>Μη γνωστές</u> Οξεία ηπατική ανεπάρκεια [^] , τοξική ηπατίτιδα [^] , κυτταρολυτική ηπατίτιδα [^] , χολοστατική ηπατίτιδα [^] , μικτή κυτταρολυτική/χολοστατική ηπατίτιδα [^]	<u>Μη γνωστές</u> Οξεία ηπατική ανεπάρκεια [^] , τοξική ηπατίτιδα [^]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		<u>Όχι συχνές</u> Αγγειοοίδημα <u>Σπάνιες</u> Σύνδρομο Stevens-Johnson [^] , τοξική επιδερμική νεκρόλυση [^] <u>Μη γνωστές</u> λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα [^]

[^]βλ. παράγραφο 4.8 περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τερατογόνος δράση

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

Ουδετεροπενία και θρομβοπενία

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT και λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη συντήρησης

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

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

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

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

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης.

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού 4 (8,5% σε Rd και Rd18), σε σύγκριση με MPT (15%). Εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 4 παρατηρήθηκε σπάνια (0,6% σε Rd και Rd18 σε σύγκριση με 0,7% σε MPT).

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

- Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού 4 (34,1% σε MPR+R/MPR+p) σε σύγκριση με MPr+p (7,8%). Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού 4 (1,7% σε MPR+R/MPR+p σε σύγκριση με 0,0% σε MPr+p).

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

- Πολλαπλό μυέλωμα: ασθενείς με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

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

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

- Ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

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

- Ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

Σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, η λεναλιδομίδη σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 (43,7% σε ασθενείς υπό θεραπεία με

λεναλιδομίδη σε σύγκριση με 33,7% σε ασθενείς στο σκέλος ελέγχου στη μελέτη φάσης 2). Επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 6,0% των ασθενών υπό θεραπεία με λεναλιδομίδη σε σύγκριση με 2,4% σε ασθενείς στο σκέλος ελέγχου.

Φλεβική θρομβοεμβολή

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

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Αιμορραγικές διαταραχές

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

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αλλεργικής αντίδρασης/αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ λεναλιδομίδης και θαλιδομίδης.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων SJS, TEN και DRESS με τη χρήση λεναλιδομίδης. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρού εξανθήματος που σχετίζεται με θεραπεία με θαλιδομίδη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν λεναλιδομίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

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

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Πολλαπλό μυέλωμα

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

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Οι μεταβλητές αναφοράς, συμπεριλαμβανομένων της σύνθετης κυτταρογενετικής και της μετάλλαξης του γονιδίου TP53, σχετίζονται με την εξέλιξη σε AML σε άτομα με αναιμία που απαιτούν μεταγγίσεις και έχουν την ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) (βλ. παράγραφο 4.4). Ο εκτιμώμενος διετής αθροιστικός κίνδυνος εξέλιξης σε AML ήταν 13,8% σε ασθενείς με μεμονωμένη ανωμαλία απώλειας του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q), σε σύγκριση με 17,3% σε ασθενείς με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (Del 5q) και μία επιπρόσθετη κυτταρογενετική ανωμαλία και 38,6% σε ασθενείς με σύνθετο καρυότυπο.

Σε μια post-hoc ανάλυση μιας κλινικής δοκιμής της λεναλιδομίδης σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, το εκτιμώμενο διετές ποσοστό εξέλιξης σε AML ήταν 27,5% σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης IHC-p53 και 3,6% σε ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα της εξέτασης IHC-p53 ($p = 0,0038$). Στους ασθενείς με θετικό IHC-p53, ένα χαμηλότερο ποσοστό εξέλιξης σε AML παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών στους οποίους επετεύχθη μια ανταπόκριση ελεύθερη μεταγίσεων (TI) (11,1%), σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν (34,8%).

Ηπατικές διαταραχές

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

Ραβδομύωση

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

Διαταραχές του θυρεοειδούς

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

Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (TFR) και σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Στη μελέτη MCL-002, περίπου το 10% των ασθενών υπό θεραπεία με λεναλιδομίδα εμφάνισε TFR σε σύγκριση με 0% στο σκέλος ελέγχου. Η πλειοψηφία των συμβάντων εμφανίστηκε στον κύκλο 1, όλα αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενα με τη θεραπεία και η πλειοψηφία των αναφορών ήταν Βαθμού 1 ή 2. Ασθενείς με υψηλό MIPI κατά τη διάγνωση ή ογκώδη νόσο (τουλάχιστον μία βλάβη που είναι ≥ 7 cm στη μεγαλύτερη διάμετρο) κατά την έναρξη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο για TFR. Στη μελέτη MCL-002, TLS αναφέρθηκε για έναν ασθενή σε καθένα από τα δύο σκέλη θεραπείας. Στην υποστηρικτική μελέτη MCL-001, περίπου το 10% των ατόμων εμφάνισε TFR. Όλες οι αναφορές ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε σοβαρότητα και όλες αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Η πλειοψηφία των συμβάντων εμφανίστηκε στον κύκλο 1. Δεν υπήρξαν αναφορές TLS στη μελέτη MCL-001 (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AX04

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της λεναλιδομίδης συμπεριλαμβάνει αντι-νεοπλασματικές, αντι-αγγειογενετικές, προ-ερυθροποιητικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, η λεναλιδομίδα αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ορισμένων αιματοποιητικών όγκων (συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων πλάσματος πολλαπλού μυελώματος (*multiple myeloma*, MM) και εκείνων με απώλειες στο χρωμόσωμα 5), ενισχύει την ανοσία που μεσολαβείται μέσω των T κυττάρων και των *Natural Killer* (NK) κυττάρων και αυξάνει τον αριθμό των NK T κυττάρων, αναστέλλει την αγγειογένεση αποκλείοντας τη μετανάστευση και την προσκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη δημιουργία μικροαγγείων, επαυξάνει την παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης από τα CD34+ αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, και αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. TNF-α και IL-6) από τα μονοκύτταρα.

Η λεναλιδομίδα δεσμεύεται άμεσα με το cereblon, ένα συστατικό του τομέα ring μιας κουλλίνης του ενζυμικού συμπλέγματος της E3 λιγάσης της ουβικουιτίνης, που περιλαμβάνει τη δεσμευτική πρωτεΐνη βλαβών δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) 1 (DDB1), την κουλλίνη 4 (CUL4) και το ρυθμιστή των κουλλινών 1 (Roc1). Παρουσία της λεναλιδομίδης, το cereblon δεσμεύει τις πρωτεΐνες υποστρώματα Αίολος και Ίκαρος, οι οποίες είναι λεμφοειδείς μεταγραφικοί παράγοντες, οδηγώντας στην ουβικουιτινοποίηση τους και την επακόλουθη αποικοδόμηση με αποτέλεσμα κυτταροτοξικές και ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα

Λεναλιδομίδα συντήρησης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ASCT

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

CALGB 100104

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

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

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη

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

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

Τα αποτελέσματα της PFS κατά την κατάργηση του τυφλού, μετά από μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, με ημερομηνία αποκοπής στις 17 Δεκεμβρίου 2009 (παρακολούθηση 15,5 μήνες) κατέδειξαν μια μείωση 62% του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου υπέρ της λεναλιδομίδης (HR = 0,38, 95% CI 0,27, 0,54, $p < 0,001$). Ο διάμεσος συνολικός χρόνος της PFS ήταν 33,9 μήνες (95% CI ΔΕ, ΔΕ) στο σκέλος λεναλιδομίδης έναντι 19,0 μηνών (95% CI 16,2, 25,6) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

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

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

Πίνακας 6: Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

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

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

^α Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.

^β Το 95% CI για τη διάμεση τιμή.

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

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

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

^{στ} Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης μετά από την ASCT για όλους τους επιβίωσαντες ασθενείς.

Ημερομηνίες αποκοπής δεδομένων: 17 Δεκεμβρίου 2009 και 1 Φεβρουαρίου 2016

IFM 2005-02

Κατάλληλοι ήταν ασθενείς ηλικίας < 65 ετών κατά τη διάγνωση που είχαν υποβληθεί σε ASCT και στους οποίους είχε επιτευχθεί τουλάχιστον μία ανταπόκριση σταθερής νόσου τη στιγμή της αιματολογικής αποκατάστασης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη ή εικονικό φάρμακο (10 mg μία φορά την ημέρα κατά τις

ημέρες 1-28 επαναλαμβανόμενων κύκλων 28 ημερών που αυξήθηκαν έως σε 15 mg μία φορά την ημέρα μετά από 3 μήνες ελλείπει δοσοπεριοριστικής τοξικότητας) μετά από 2 κύκλους λεναλιδομίδης σταθεροποίησης (με δόση 25 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1-21 ενός κύκλου 28 ημερών). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου.

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

Το τυφλό της μελέτης καταργήθηκε μετά από συστάσεις της Επιτροπής παρακολούθησης δεδομένων, όταν ξεπεράστηκε το όριο για την προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της PFS. Μετά από την κατάργηση του τυφλού, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο δεν μετέβησαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδα πριν από την εξέλιξη της νόσου. Το σκέλος λεναλιδομίδης διακόπηκε, ως προληπτικό μέτρο ασφαλείας, μετά από παρατήρηση δυσαναλογίας στις SPM (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

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

- Λεναλιδομίδα σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

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

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

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη

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

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

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

Πίνακας 7. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

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

^a CI = διάστημα εμπιστοσύνης, HR = λόγος επικινδυνότητας, max = μέγιστο, min = ελάχιστο, ΔΕ = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση παρακολούθηση υπολογίστηκε από την ημερομηνία τυχαιοποίησης. ^b Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.

^γ Αμφίπλευρο 95% CI για τον διάμεσο χρόνο.

^δ Με βάση το μη στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου κατά Cox που συγκρίνει τις συναρτήσεις κινδύνου που σχετίζονται με τα σκέλη θεραπείας (RVd:Rd).

^ε Η τιμή p βασίζεται σε μη στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank.

Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 1 Δεκ 2016.

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

- Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων

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

θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με στρωματοποίηση ανάλογα με την ηλικία (≤ 75 έναντι >75 ετών), το στάδιο (Στάδια I και II κατά ISS έναντι Σταδίου III) και τη χώρα.

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

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

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

Πίνακας 8. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS αξιολογημένη από τον ερευνητή □ (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος ^α για PFS, μήνες (95% CI) ^β	26,0 (20,7, 29,7)	21,0 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
HR [95% CI] ^γ , τιμή p ^δ			
Rd vs MPT	0,69 (0,59, 0,80), $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61, 0,83), $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86, 1,14), 0,866		
PFS2^ε – (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος ^α για PFS2, μήνες (95% CI) ^β	42,9 (38,1, 47,4)	40,0 (36,2, 44,2)	35,0 (30,4, 37,8)
HR [95% CI] ^γ , τιμή p ^δ			
Rd vs MPT	0,74 (0,63, 0,86), $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78, 1,08), 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69, 0,93), 0,004		
Συνολική επιβίωση (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος ^α για OS, μήνες (95% CI) ^β	58,9 (56,0, ΔΕ)	56,7 (50,1, ΔΕ)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [95% CI] ^γ , τιμή p ^δ			
Rd vs MPT	0,75 (0,62, 0,90), 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75, 1,09), 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69, 0,99), 0,034		
Παρακολούθηση (μήνες)			
Διάμεση τιμή ^{στ} (min, max): όλοι οι ασθενείς	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4, 65,7)	38,7 (0,0, 64,2)
Ανταπόκριση στο μυέλωμα^ζ n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Συνολική ανταπόκριση: CR, VGPR ή PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Διάρκεια ανταπόκρισης – (μήνες)^η			
Διάμεση τιμή ^α (95% CI) ^β	35,0 (27,9, 43,4)	22,1 (20,3, 24,0)	22,3 (20,2, 24,9)

AMT = θεραπεία κατά του μυελώματος, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, d = δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης, HR = λόγος επικινδυνότητας, IMWG = Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυελώμα, IRAC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Επιβεβαίωσης Ανταπόκρισης, M = μελφαλάνη, max = μέγιστο, min = ελάχιστο, ΔE = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, P = πρεδνιζόνη, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση, R = λεναλιδομίδη, Rd = Rd χορηγούμενη μέχρι την τεκμηρίωση της εξέλιξης της νόσου, Rd18 = Rd χορηγούμενη για □ 18 κύκλους, SE = τυπικό σφάλμα, T = θαλιδομίδη, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση, vs = έναντι.

^α Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.

^β Το 95% CI για τη διάμεση τιμή.

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

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

^ε Διερευνητικό καταληκτικό σημείο (PFS2)

^{στ} Η διάμεση τιμή είναι η μονομεταβλητή στατιστική χωρίς προσαρμογή για λογοκρισία.

^ζ Καλύτερη αξιολόγηση της τεκμηριωμένης ανταπόκρισης κατά τη φάση θεραπείας της μελέτης (για ορισμούς κάθε κατηγορίας ανταπόκρισης, Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων = 24 Μαΐου 2013).

^η ημερομηνία αποκοπής 24 Μαΐου 2013

- Λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη ακολουθούμενες από θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

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

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

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

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

Πίνακας 9. Σύνοψη των δεδομένων συνολικής αποτελεσματικότητας

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS αξιολογημένη από τον ερευνητή – (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος ^a για PFS, μήνες (95% CI)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2,15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HR [95% CI], τιμή p			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27, 0,50), <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35, 0,65), <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60, 1,01), 0,059		
PFS2 – (μήνες)^α			
Διάμεσος χρόνος ^a για PFS2, μήνες (95% CI)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,8 (24,3, 33,8)
HR [95% CI], τιμή p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54, 0,92), 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59, 1,02), 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71, 1,19), 0,051		
Συνολική επιβίωση (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος ^a για OS, μήνες (95% CI)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95% CI], τιμή p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70, 1,29), 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65, 1,20), 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79, 1,45), 0,67		
Παρακολούθηση (μήνες)			
Διάμεση τιμή (min, max): όλοι οι ασθενείς	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Ανταπόκριση στο μυέλωμα αξιολογημένη από τον ερευνητή n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Σταθερή νόσος (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Δεν εκτιμήθηκε η ανταπόκριση (ΔΕ)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Διάρκεια ανταπόκρισης (CR+PR) αξιολογημένη από τον ερευνητή – (μήνες)			
Διάμεση τιμή ^a (95% CI)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, HR = λόγος επικινδυνότητας, M = μελφαλάνη, ΔΕ = δεν εκτιμήθηκε, OS = συνολική επιβίωση, p = εικονικό φάρμακο, P = πρεδνιζόνη, PD = εξέλιξη της νόσου, PR = μερική ανταπόκριση, R = λεναλιδομίδη, SD = σταθερή νόσος, VGPR = πολύ καλή μερική ανταπόκριση.
^a Η διάμεση τιμή βασίζεται στην Kaplan-Meier εκτίμηση.
^α Η PFS2 (ένα διερευνητικό καταληκτικό σημείο) ορίστηκε για όλους τους ασθενείς (ITT) ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την έναρξη της θεραπείας κατά του μυελώματος (AMT) 3^{ης} γραμμής ή το θάνατο για όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς

Υποστηρικτικές μελέτες νεοδιαγνωσθέντος πολλαπλού μυελώματος

Πραγματοποιήθηκε μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 (ECOG E4A03) σε 445 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μυέλωμα. 222 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης και 223 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/

δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης έλαβαν λεναλιδομίδα 25 mg/ημέρα, τις ημέρες 1 έως 21 κάθε 28 ημέρες συν δεξαμεθαζόνη 40 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12 και 17 έως 20 κάθε 28 ημέρες για τους πρώτους τέσσερις κύκλους. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης έλαβαν λεναλιδομίδα 25 mg/ημέρα, τις ημέρες 1 έως 21 κάθε 28 ημέρες συν δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης – 40 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε 28 ημέρες. Στην ομάδα λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης, 20 ασθενείς (9,1%) είχαν τουλάχιστον μια διακοπή της δόσης σε σύγκριση με 65 ασθενείς (29,3%) στο σκέλος λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης συνήθους δόσης.

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

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

Πολλαπλό μυέλωμα με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία

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

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

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

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

Εκ των προτέρων προγραμματισμένες ενδιάμεσες αναλύσεις και των δύο μελετών κατέδειξαν ότι η «λεν/δεξ» ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη ($p < 0,00001$) από τη δεξαμεθαζόνη μόνο, αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σχετικά με την αποτελεσματικότητα, TTP (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 98,0 εβδομάδες). Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης και συνολικής ανταπόκρισης

στο σκέλος «λεν/δεξ» ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα από ότι στο σκέλος «placebo/δεξ» και στις δύο μελέτες. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων οδήγησαν κατά συνέπεια σε αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους και των δύο μελετών, έτσι ώστε οι ασθενείς της ομάδας «placebo/δεξ» να μπορέσουν να λάβουν θεραπεία με το συνδυασμό «λεν/δεξ».

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

Σε αυτήν την κοινή ανάλυση παρατεταμένης παρακολούθησης, το διάμεσο TTP ήταν 60,1 εβδομάδες (95% CI: 44,3, 73,1) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «λεν/δεξ» (N = 353) έναντι 20,1 εβδομάδων (95% CI: 17,7, 20,3) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «placebo/δεξ» (N = 351). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (*progression free survival*) ήταν 48,1 εβδομάδες (95% CI: 36,4, 62,1) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «λεν/δεξ» έναντι 20,0 εβδομάδων (95% CI: 16,1, 20,1) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «placebo/δεξ». Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 44,0 εβδομάδες (ελάχιστο: 0,1, μέγιστο: 254,9) για «λεν/δεξ» και 23,1 εβδομάδες (ελάχιστο: 0,3, μέγιστο: 238,1) για «placebo/δεξ». Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης (*complete response*, CR), μερικής ανταπόκρισης (*partial response*, PR) και συνολικής ανταπόκρισης (CR+PR) στο σκέλος «λεν/δεξ» παραμένουν σημαντικά υψηλότερα από ότι στο σκέλος «placebo/δεξ» και στις δύο μελέτες. Η διάμεση συνολική επιβίωση στην ανάλυση παρατεταμένης παρακολούθησης των κοινών μελετών είναι 164,3 εβδομάδες (95% CI: 145,1, 192,6) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «λεν/δεξ» έναντι 136,4 εβδομάδες (95% CI: 113,1, 161,7) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με «placebo/δεξ». Παρά το γεγονός ότι 170 από τους 351 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε «placebo/δεξ» έλαβαν λεναλιδομίδη μετά την εξέλιξη της νόσου ή μετά την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους των μελετών, η κοινή ανάλυση της συνολικής επιβίωσης κατέδειξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης για τη «λεν/δεξ» σε σχέση με το «placebo/δεξ» (HR = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

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

Καταληκτικό σημείο	λεν/δεξ (N = 353)	placebo/δεξ (N = 351)	
Χρόνος μέχρι το συμβάν			HR [95% CI], τιμή p^a
Χρόνος μέχρι την εξέλιξη Διάμεση τιμή [95% CI], εβδομάδες	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p < 0,001
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Διάμεση τιμή [95% CI], εβδομάδες	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p < 0,001
Συνολική επιβίωση Διάμεση τιμή [95% CI], εβδομάδες Ποσοστό συνολικής επιβίωσης 1 έτους	164,3 [145,1, 192,6] 82%	136,4 [113,1, 161,7] 75%	0,833 [0,687, 1,009], p = 0,045
Ποσοστό ανταπόκρισης			Λόγος οφέλους [95% CI], τιμή p^b
Συνολική ανταπόκριση [n, %] Πλήρης ανταπόκριση [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001

^a Αμφίπλευρος έλεγχος log rank για σύγκριση καμπυλών επιβίωσης μεταξύ ομάδων θεραπείας.

^b Αμφίπλευρος έλεγχος chi-square με διόρθωση συνέχειας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λεναλιδομίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλό μυέλωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η λεναλιδομίδη έχει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα και μπορεί συνεπώς να υπάρχει με τις οπτικά ενεργές μορφές S(-) και R(+). Η λεναλιδομίδη παράγεται ως ρακεμικό μίγμα. Η λεναλιδομίδη είναι γενικά περισσότερο διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες αλλά εμφανίζει τη μέγιστη διαλυτότητα σε διάλυμα 0,1N HCl.

Απορρόφηση

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

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

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι ο από του στόματος ρυθμός απορρόφησης της λεναλιδομιδής είναι παρόμοιος μεταξύ ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα (MM), ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) και ασθενών με ΛΚΜ.

Κατανομή

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

Η λεναλιδομίδη είναι παρούσα στο ανθρώπινο σπέρμα (< 0,01% της δόσης) μετά τη χορήγηση 25 mg/ημέρα και το φαρμακευτικό προϊόν δεν ανιχνεύεται στο σπέρμα ενός υγιούς ατόμου 3 ημέρες μετά τη διακοπή της ουσίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

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

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λεναλιδομίδη δεν είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), των πολυανθεκτικών σε φάρμακα πρωτεϊνών (MRP)

μεταφοράς MRP1, MRP2 ή MRP3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) OAT1 και OAT3, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1), των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) OCT1 και OCT2, της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) MATE1 και των καινοτόμων μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCTN) OCTN1 και OCTN2.

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η λεναλιδομίδη δεν έχει καμία ανασταλτική δράση επί της ανθρώπινης αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP), της BCRP, της MRP2, του OAT1, του OAT3, του OATP1B1, του OATP1B3 και του OCT2.

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

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

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

Ηλικιωμένα άτομα

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Άλλοι ενδογενείς παράγοντες

Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις του πληθυσμού υποδεικνύουν ότι το σωματικό βάρος (33 - 135 kg), το φύλο, η φυλή και ο τύπος των αιματολογικών κακοηθειών [πολλαπλό μυέλωμα (MM), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) ή ΛΚΜ] δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση της λεναλιδομίδης σε ενήλικες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

Η λεναλιδομίδα είναι δυνατόν να παρουσιάσει οξεία τοξικότητα. Οι ελάχιστες θανατηφόρες δόσεις μετά την από του στόματος χορήγηση ήταν > 2.000 mg/kg/ημέρα σε τρωκτικά. Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση 75, 150 και 300 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους για μέχρι 26 εβδομάδες επέφερε αναστρέψιμη σχετιζόμενη με τη θεραπεία αύξηση στη μετάλλωση της νεφρικής πυέλου και στις 3 δόσεις, κυρίως στους θηλυκούς αρουραίους. Το ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (*no observed adverse effect level*, NOAEL) θεωρήθηκε ότι είναι χαμηλότερο από 75 mg/kg/ημέρα, το οποίο είναι περίπου 25 φορές υψηλότερο από την ημερήσια έκθεση του ανθρώπου με βάση την έκθεση AUC. Επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση 4 και 6 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους για μέχρι 20 εβδομάδες προκάλεσε θνησιμότητα και σημαντική τοξικότητα (έντονη μείωση του σωματικού βάρους, μειωμένοι αριθμοί ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, αιμορραγία πολλαπλών οργάνων, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, λεμφοειδής ατροφία και ατροφία του μυελού των οστών). Επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση 1 και 2 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους για μέχρι 1 έτος επέφερε αναστρέψιμες μεταβολές στην κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών, μια ελαφρά μείωση στο λόγο μυελοειδών/ερυθροειδών κυττάρων, και ατροφία του θύμου αδένος. Ήπια καταστολή του αριθμού των λευκοκυττάρων παρατηρήθηκε στη δόση 1 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε περίπου την ίδια δόση του ανθρώπου με βάση τις συγκρίσεις AUC.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο (E551)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
Τάλκης

Κέλυφος καψακίου

Myelomide 5 mg/25 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Myelomide 10 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Myelomide 15 mg σκληρά καψάκια

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)

Προπυλενογλυκόλη

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

Υδροξείδιο του καλίου (E525)

Διάλυμα αμμωνίας, συμπυκνωμένο (E527)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από OPA/Al/PVC-φύλλο αλουμινίου

Myelomide 5 mg/10 mg/15 mg καψάκια σκληρά

Συσκευασίες των 21 καψακίων σκληρών σε κυψέλες OPA/AL/PVC/AL.

Myelomide 25 mg καψάκια σκληρά

Συσκευασίες των 21 καψακίων σκληρών σε κυψέλες OPA/AL/PVC/AL.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται. Εάν κόνις από λεναλιδομίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα θα πρέπει να πλένεται αμέσως και σχολαστικά με νερό και σαπούνι. Εάν η λεναλιδομίδη έρθει σε επαφή με τις βλεννογόνους μεμβράνες, αυτές θα πρέπει να ξεπλένονται σχολαστικά με νερό.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΑΒΙΩΣΙΣ ΙΚΕ Παράπλευρος Λεωφόρου Κύμης 3-7

14122 Νέο Ηράκλειο Αττικής

Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: 210 2711020, 210 2711120

Φαξ: 210 2712001

Email: info@anabiosis.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την Ελλάδα:

Myelomide 5 mg καψάκια σκληρά: 32862/20-30-2020

Myelomide 10 mg καψάκια σκληρά: 32863/20-03-2020

Myelomide 15 mg καψάκια σκληρά: 32864/20-03-2020

Myelomide 25 mg καψάκια σκληρά: 32865/20-03-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης για την Ελλάδα: 20-03-2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ