

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas  
Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas  
Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas  
Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas  
Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas  
Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas  
Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 2,5 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 5 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 7,5 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 10 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 15 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 20 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas  
Katra kapsula satur 25 mg lenalidomīda (*lenalidomidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas  
Zaļas un baltas kapsulas, 4. izmērs, 14 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 2.5”.

Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas  
Baltas kapsulas, 2. izmērs, 18 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 5”.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas  
Gaiši pelēkas un baltas kapsulas, 2. izmērs, 18 mm ar uzrakstu „MYLAN/LL 7.5”.

Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas  
Zaļas un gaiši pelēkas kapsulas 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 10”.

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas  
Baltas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu “MYLAN/LL15”.

#### Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas

Zaļas un baltas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 20”.

#### Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas

Baltas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 25”.

### **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

#### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

##### Multiplā mieloma

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

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

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

##### Mielodisplastiskie sindromi

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

##### Mantijas šūnu limfoma

Lenalidomide Mylan kā monoterapija ir paredzēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu vai refraktāru mantijas šūnu limfomu ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

##### Folikulāra limfoma

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

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar Lenalidomide Mylan jāuzrauga ārstam ar pieredzi pretvēža terapiju izmantošanā.

Visām tālāk aprakstītajām indikācijām:

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

## Devas

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

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

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

#### *Ieteicamā deva*

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

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

- *Devas samazināšanas pakāpes*

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

<sup>a</sup> Abu zāļu devas var samazināt neatkarīgi.

- *Trombocitopēnija*

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

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

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

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

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

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

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

*Sākotnējā ārstēšana: lenalidomīds kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu*

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

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

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

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

- *Devas samazināšanas pakāpes*

|                   | Lenalidomīds <sup>a</sup> |
|-------------------|---------------------------|
| Sākuma deva       | 25 mg                     |
| -1. devas līmenis | 20 mg                     |
| -2. devas līmenis | 15 mg                     |
| -3. devas līmenis | 10 mg                     |
| -4. devas līmenis | 5 mg                      |
| -5. devas līmenis | 2,5 mg                    |

<sup>a</sup> Visu zāļu devas var samazināt neatkarīgi.

- *Trombocitopēnija*

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

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

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

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

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

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

#### *Ieteicamā deva*

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

- *Devas samazināšanas pakāpes*

|                   | Lenalidomīds       | Melfalāns       | Prednizons |
|-------------------|--------------------|-----------------|------------|
| Sākuma deva       | 10 mg <sup>a</sup> | 0,18 mg/kg      | 2 mg/kg    |
| -1. devas līmenis | 7,5 mg             | 0,14 mg/kg      | 1 mg/kg    |
| -2. devas līmenis | 5 mg               | 0,10 mg/kg      | 0,5 mg/kg  |
| -3. devas līmenis | 2,5 mg             | Nav piemērojams | 0,25 mg/kg |

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

- *Trombocitopēnija*

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

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

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

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

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

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

#### *Ieteicamā deva*

Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg lenalidomīda iekšķīgi vienu reizi dienā nepārtraukti (no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepanesība. Pēc

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

- *Devas samazināšanas pakāpes*

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

<sup>a</sup> Pēc lenalidomīda uzturošās terapijas 3 cikliem devu var palielināt līdz 15 mg iekšķīgi vienu reizi dienā, ja tā ir panesama.

- *Trombocitopēnija*

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

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

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

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

### Vismaz vienu reizi iepriekš ārstēta multiplā mieloma

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

### *Ieteicamā deva*

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

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

- *Devas samazināšanas pakāpes*

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

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

|                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • <i>Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija</i>                                          |                                                                                                                                                                        |
| Ja ANS                                                                                                        | Ieteicamais kurss <sup>a</sup>                                                                                                                                         |
| Pirmo reizi samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$                                                              | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu                                                                                                                                    |
| Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , ja neitropēnija ir vienīgā novērotā toksicitāte                   | Atsākt lenalidomīda lietošanu sākuma devā vienu reizi dienā                                                                                                            |
| Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , ja novērotas citas no devas atkarīgās hematoloģiskās toksicitātes | Atsākt lenalidomīda lietošanu -1. devas līmenī vienu reizi dienā                                                                                                       |
| Katra turpmākā samazināšanās $< 0,5 \times 10^9/l$                                                            | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu                                                                                                                                    |
| Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$                                                                     | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1., -2. vai -3. devas līmenis) vienu reizi dienā. Nelietot devu, kas mazāka par 5 mg vienu reizi dienā. |

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

### Mielodisplastiskie sindromi (MDS)

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

### *Ieteicamā deva*

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

|                                      |                                                                 |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| • <i>Devas samazināšanas pakāpes</i> |                                                                 |
| Sākuma deva                          | 10 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām  |
| -1. devas līmenis                    | 5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 28. dienai ik pēc 28 dienām   |
| -2. devas līmenis                    | 2,5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 28. dienai ik pēc 28 dienām |
| -3. devas līmenis                    | 2,5 mg katru otro dienu no 1. līdz 28. dienai ik pēc 28 dienām  |

|                                                                                                                     |                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| • <i>Trombocitopēnija</i>                                                                                           |                                                              |
| Ja trombocītu skaits                                                                                                | Ieteicamais kurss                                            |
| Samazinās līdz $< 25 \times 10^9/l$                                                                                 | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu                          |
| Atgriežas līmenī no $\geq 25 \times 10^9/l$ līdz $< 50 \times 10^9/l$                                               | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī |
| vismaz 2 gadījumos $\geq 7$ dienas vai, ja trombocītu skaits jebkurā laikā atgriežas līmenī $\geq 50 \times 10^9/l$ | (-1., -2. vai -3. devas līmenis)                             |
| • <i>Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija</i>                                                |                                                              |
| Ja ANS                                                                                                              | Ieteicamais kurss                                            |
| Samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$                                                                                | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu                          |
| Atgriežas līmenī $\geq 0,5 \times 10^9/l$                                                                           | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī |
|                                                                                                                     | (-1., -2. vai -3. devas līmenis)                             |

### Lenalidomīda lietošanas pārtraukšana

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

### Mantijas šūnu limfoma (MŠL)

#### Ieteicamā deva

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

#### • Devas samazināšanas pakāpes

|                   |                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sākuma deva       | 25 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām                                                                               |
| -1. devas līmenis | 20 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām                                                                               |
| -2. devas līmenis | 15 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām                                                                               |
| -3. devas līmenis | 10 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām                                                                               |
| -4. devas līmenis | 5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām                                                                                |
| -5. devas līmenis | 2,5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām <sup>1</sup><br>5 mg katru otro dienu no 1. līdz 21. dienai ik pēc 28 dienām |

<sup>1</sup> Valstīs, kur ir pieejamas 2,5 mg kapsulas.

#### • Trombocitopēnija

| Ja trombocītu skaits                               | Ieteicamais kurss                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samazinās līdz $< 50 \times 10^9/l$                | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un vismaz reizi 7 dienās veikt pilnas asinsainas (PAA) analīzi                                          |
| Atgriežas līmenī $\geq 60 \times 10^9/l$           | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1. devas līmenis)                                                            |
| Katra turpmākā samazināšana zem $50 \times 10^9/l$ | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un vismaz reizi 7 dienās veikt PAA analīzi                                                              |
| Atgriežas līmenī $\geq 60 \times 10^9/l$           | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-2, -3, -4 vai -5. devas līmenis). Nelietot devu zemāku par -5. devas līmeni. |

#### • Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) – neitropēnija

| Ja ANS                                                                                                                                                                                                             | Ieteicamais kurss                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Samazinās līdz $< 1 \times 10^9/l$ vismaz 7 dienas vai<br>Samazinās līdz $< 1 \times 10^9/l$ un to pavada drudzis (ķermeņa temperatūra $\geq 38,5^\circ C$ ), vai<br>Samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$          | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu un vismaz reizi 7 dienās veikt PAA analīzi                                                                               |
| Atgriežas līmenī $\geq 1 \times 10^9/l$                                                                                                                                                                            | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-1. devas līmenis)                                                                             |
| Katra turpmākā samazināšana zem $1 \times 10^9/l$ vismaz 7 dienas vai samazinās līdz $< 1 \times 10^9/l$ un to pavada drudzis (ķermeņa temperatūra $\geq 38,5^\circ C$ ), vai samazinās līdz $< 0,5 \times 10^9/l$ | Pārtraukt ārstēšanu ar lenalidomīdu                                                                                                                          |
| Atgriežas līmenī $\geq 1 \times 10^9/l$                                                                                                                                                                            | Atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī (-2., -3., -4. vai -5. devas līmenis) vienreiz dienā. Nelietot devu zemāku par -5. devas līmeni |

### Folikulāra limfoma (FL)

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

### *Ieteicamā deva*

Ieteicamā lenalidomīda sākuma deva ir 20 mg iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos līdz pat 12 ārstēšanas cikliem. Ieteicamā rituksimaba sākuma deva ir 375 mg/m<sup>2</sup> intravenozi (i.v.) katru nedēļu 1. ciklā (1., 8., 15., 22. dienā) un katra 28 dienu cikla 1. dienā no 2. līdz 5. ciklam.

- *Devas samazināšanas pakāpes*

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

Devas pielāgošanai rituksimaba toksicitātes dēļ skatīt atbilstošo zāļu aprakstu.

- *Trombocitopēnija*

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

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

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

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

### Mantijas šūnu limfoma (MŠL) vai folikulāra limfoma (FL)

#### Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

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

Lenalidomīda lietošanu var turpināt (nemainīt devu) pacientiem ar laboratorisku ASS vai 1. pakāpes klīnisku ASS, vai arī pēc ārsta ieskatiem, samazinot devu par vienu pakāpi un turpinot lenalidomīda

lietošanu. Jānodrošina strauja intravenoza hidratācija un attiecīga medicīniska ārstēšana atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, līdz tiek novērstas elektrolītu izmaiņas. Rasburikāzes terapija var būt nepieciešama, lai samazinātu hiperurikēmiju.

Hospitalizēt pacientu pēc ārsta ieskatiem.

Pacientiem ar 2. līdz 4. pakāpes ASS jāpārtrauc lenalidomīda lietošana un katru nedēļu vai atbilstoši klīniskajām indikācijām jānozīmē bioķīmiskās analīzes. Jānodrošina strauja intravenoza hidratācija un attiecīga medicīniska ārstēšana atbilstoši vietējiem aprūpes standartiem, līdz tiek novērstas elektrolītu izmaiņas. Pēc ārsta ieskatiem nozīmēt rasburikāzes terapiju un hospitalizēt pacientu. Kad ASS samazinās līdz 0. pakāpei, atsākt lenalidomīda lietošanu nākamajā zemākajā devā pēc ārsta ieskatiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Audzēja uzliesmojuma reakcija*

Pēc ārsta ieskatiem pacienti ar 1. vai 2. pakāpes audzēja uzliesmojuma reakciju (AUR) var turpināt lenalidomīda lietošanu bez devas lietošanas pārtraukšanas vai devas pielāgošanas. Pēc ārsta ieskatiem var lietot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL), īslaicīgas darbības kortikosteroīdus un/vai narkotiskos pretsāpju līdzekļus. Pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes AUR ārstēšana ar lenalidomīdu jāpārtrauc un jāuzsāk NSPL, kortikosteroīdu un/vai narkotisko pretsāpju līdzekļu terapija. Kad AUR samazinās līdz  $\leq 1$ . pakāpei, atsākt lenalidomīda lietošanu vienā devas līmenī visu atlikušā cikla laiku. Pacientus var ārstēt simptomātiski saskaņā ar 1. un 2. pakāpes AUR ārstēšanas vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Visas indikācijas*

Ja ir citas 3. vai 4. pakāpes toksicitātes, ko uzskata par saistītām ar lenalidomīdu, ārstēšana jāpārtrauc un atbilstoši ārsta ieskatiem jāatsāk nākamajā zemākajā devas līmenī tikai pēc toksicitātes samazināšanās līdz  $\leq 2$ . pakāpei.

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

#### *Īpašas pacientu grupas*

- Pediatriskā populācija

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

- Gados vecāki cilvēki

Pašlaik pieejamie farmakokinētikas dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā. Lenalidomīds ir lietots klīniskajos pētījumos multiplās mielomas pacientiem līdz 91 gada vecumam, pacientiem ar mielodisplastiskiem sindromiem līdz 95 gadu vecumam un mantijas šūnu limfomas pacientiem līdz 88 gadu vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

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

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

#### *Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju*

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

#### *Mielodisplastiskie sindromi*

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

#### *Mantijas šūnu limfoma*

Pacientiem ar mantijas šūnu limfomu, kas ārstēti ar lenalidomīdu, salīdzinot 65 gadus vecus un vecākus pacientus ar pacientiem, kas bija jaunāki par 65 gadiem, netika novērotas vispārējas drošuma un efektivitātes atšķirības.

#### *Folikulāra limfoma*

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

#### • Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Lenalidomīds izdalās galvenokārt caur nierēm; pacientiem ar smagākas pakāpes nieru darbības traucējumiem var būt sliktāka ārstēšanas panesamība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Izvēloties devu, jāievēro piesardzība, un ieteicama nieru darbības kontrole.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem un multiplo mielomu, mielodisplastiskajiem sindromiem, mantijas šūnu limfomu vai folikulāru limfomu nav nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar vidēji smagiem, smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ieteicama šāda devu pielāgošana, uzsākot terapiju un visā ārstēšanas gaitā.

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

#### *Multiplā mieloma*

| Nieru darbība (CLCr)                                                                    | Devas pielāgošana                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Vidēji smagi nieru darbības traucējumi<br>( $30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ ml/min}$ ) | 10 mg vienu reizi dienā <sup>1</sup>                                  |
| Smagi nieru darbības traucējumi<br>(CLCr < 30 ml/min, dialīze nav nepieciešama)         | 7,5 mg vienu reizi dienā <sup>2</sup><br>15 mg katru otro dienu       |
| Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS)<br>(CLCr < 30 ml/min, nepieciešama dialīze)    | 5 mg vienu reizi dienā. Dialīzes<br>dienās deva jālieto pēc dialīzes. |

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

<sup>2</sup> Valstīs, kurās ir pieejamas 7,5 mg kapsulas.

### Mielodisplastiskie sindromi

| Nieru darbība (CLcr)                                                                                 | Devas pielāgošana  |                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Vidēji smagi nieru darbības traucējumi<br>( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )              | Sākuma deva        | 5 mg vienu reizi dienā<br>(no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)   |
|                                                                                                      | -1. devas līmenis* | 2,5 mg vienu reizi dienā<br>(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) |
|                                                                                                      | -2. devas līmenis* | 2,5 mg katru otro dienu<br>(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)  |
| Smagi nieru darbības traucējumi<br>( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , dialīze nav nepieciešama)   | Sākuma deva        | 2,5 mg vienu reizi dienā<br>(no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) |
|                                                                                                      | -1. devas līmenis* | 2,5 mg katru otro dienu<br>(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)  |
|                                                                                                      | -2. devas līmenis* | 2,5 mg divreiz nedēļā<br>(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)    |
| Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , nepieciešama dialīze) | Sākuma deva        | 2,5 mg vienu reizi dienā<br>(no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) |
|                                                                                                      | -1. devas līmenis* | 2,5 mg katru otro dienu<br>(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)  |
|                                                                                                      | -2. devas līmenis* | 2,5 mg divreiz nedēļā<br>(no 1. līdz 28. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos)    |
| Dialīzes dienās deva jālieto pēc dialīzes.                                                           |                    |                                                                                |

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

### Mantijas šūnu limfoma

| Nieru darbība (CLcr)                                                                                 | Devas pielāgošana<br>(no 1. līdz 21. dienai atkārtotos 28 dienu ciklos) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Vidēji smagi nieru darbības traucējumi ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )                 | 10 mg vienu reizi dienā <sup>1</sup>                                    |
| Smagi nieru darbības traucējumi<br>( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , dialīze nav nepieciešama)   | 7,5 mg vienu reizi dienā <sup>2</sup><br>15 mg katru otro dienu         |
| Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , nepieciešama dialīze) | 5 mg vienu reizi dienā. Dialīzes dienās deva jālieto pēc dialīzes.      |

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

<sup>2</sup> Valstīs, kur ir pieejamas 7,5 mg kapsulas.

### Folikulāra limfoma

| Nieru darbība (CLcr)                                                                                    | Devas pielāgošana<br>(atkārtota 28 dienu cikla 1.–21. dienā)       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Vidēji smagi nieru darbības traucējumi<br>( $30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$ )                 | 10 mg vienu reizi dienā <sup>1, 2</sup>                            |
| Smagi nieru darbības traucējumi<br>( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , dialīze nav nepieciešama)      | 5 mg vienu reizi dienā                                             |
| Terminālās stadijas nieru slimība (TSNS)<br>( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , nepieciešama dialīze) | 5 mg vienu reizi dienā. Dialīzes dienās deva jālieto pēc dialīzes. |

<sup>1</sup> Devu var palielināt līdz 15 mg vienu reizi dienā pēc 2 cikliem, ja ir laba ārstēšanas panesamība.

<sup>2</sup> Pacientiem ar 10 mg sākuma devu, ja deva tiek samazināta, lai kontrolētu 3. vai 4. pakāpes neitropēniju vai trombocitopēniju, vai citu 3. vai 4. pakāpes toksicitāti, kas uzskatīta par saistītu ar lenalidomīdu, nesamazināt devu mazāk par 5 mg katru otro dienu vai 2,5 mg vienu reizi dienā.

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

- Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

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

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

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

#### **4.3. Kontrindikācijas**

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

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

#### Grūtniecības brīdinājums

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

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

#### Kritēriji, kas norāda uz reproduktīvā potenciāla trūkumu sievietēm

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

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

#### Norādījumi

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

- viņa izprot paredzamo teratogēno risku vēl nedzimušajam bērnam;
- viņa izprot efektīvas kontracepcijas nepieciešamību, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanas laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām;
- pat ja sievietei ar reproduktīvo potenciālu ir amenoreja, viņai jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju;
- viņai jābūt spējīgai ievērot efektīvas kontracepcijas pasākumus;
- viņa ir informēta un izprot grūtniecības iespējamās sekas un nepieciešamību nekavējoties konsultēties ar ārstu grūtniecības iestāšanās riska gadījumā;

- viņa izprot nepieciešamību uzsākt ārstēšanu, tiklīdz pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta saņem lenalidomīdu;
- viņa izprot nepieciešamību un piekrīt veikt grūtniecības noteikšanas testus vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;
- viņa apliecina, ka izprot ar lenalidomīda lietošanu saistīto bīstamību un nepieciešamo piesardzību.

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

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

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

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

### Kontracepcija

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

Turpmāk minētos var uzskatīt kā paraugus piemērotām kontracepcijas metodēm:

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

Paaugstināta venozās trombembolijas riska dēļ, lietojot lenalidomīdu kombinētajā terapijā pacientēm ar multiplo mielomu, un mazākā mērā, lietojot lenalidomīda monoterapiju pacientēm ar multiplo mielomu, mielodisplastiskiem sindromiem un mantijas šūnu limfomu, kombinētie perorālie kontracepcijas līdzekļi nav ieteicami (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Ja paciente pašlaik lieto kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus, viņai ir jāpāriet uz vienu no iepriekš minētajām efektīvas kontracepcijas metodēm. Venozās trombembolijas risks saglabājas 4–6 nedēļas pēc kombinētas perorālās kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas. Steroīdo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta vienlaicīgas ārstēšanas ar deksametazonu laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

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

#### Grūtniecības tests

Atbilstoši vietējai praksei sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāveic medicīniski kontrolēti grūtniecības testi ar minimālo jutību 25 mSV/ml, kā norādīts turpmāk. Šī prasība attiecas arī uz sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras ievēro absolūtu un ilgstošu atturēšanos no dzimumattiecībām. Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu lenalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas.

#### *Pirms ārstēšanas uzsākšanas*

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

#### *Pārbaudes ārstēšanas laikā un ārstēšanas beigās*

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

#### Papildu piesardzības pasākumi

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

Pacienti nedrīkst būt asins, sēklas jeb spermas donori ārstēšanas laikā (ieskaitot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc lenalidomīda lietošanas pārtraukšanas.

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

#### Izglītojošie materiāli, parakstīšanas un izsniegšanas ierobežojumi

Lai palīdzētu pacientiem izvairīties no lenalidomīda iedarbības uz augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās veselības aprūpes speciālistus ar izglītojošiem materiāliem, lai papildus brīdinātu par paredzamo lenalidomīda teratogenitāti, sniegtu ieteikumus par kontracepciju pirms ārstēšanas uzsākšanas un nodrošinātu izpratni par grūtniecības testu nepieciešamību. Ārstam, kas paraksta šīs zāles, ir jāinformē pacients par paredzamo teratogēno risku un stingrajiem grūtniecības nepieļaušanas pasākumiem, kā noteikts grūtniecības nepieļaušanas programmā, un pacientam jāizsniedz atbilstoša izglītojoša brošūra, pacienta karte un/vai līdzvērtīgs līdzeklis, kas saskaņots ar katras valsts kompetento iestādi. Sadarbībā ar katras valsts kompetento iestādi ir ieviesta kontrolētas piekļuves programma, kas ietver pacienta kartes un/vai līdzvērtīga līdzekļa izmantošanu parakstīšanas un/vai izsniegšanas kontrolei, kā arī informācijas apkopošanu par indikāciju, lai valstī kontrolētu nereglamentētu lietošanu (*off-label use*). Ideālā gadījumā grūtniecības testam, receptes un zāļu izsniegšanai jānotiek vienā un tajā pašā dienā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu lenalidomīds jāizsniedz 7 dienu laikā pēc tā parakstīšanas un medicīniski uzraudzīta negatīva grūtniecības testa rezultāta. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu zāles var parakstīt maksimālajam ārstēšanas ilgumam 4 nedēļas saskaņā ar apstiprināto indikāciju devu shēmām (skatīt 4.2. apakšpunktu), bet visiem pārējiem pacientiem – maksimālajam ārstēšanas ilgumam 12 nedēļas.

## Citi īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

### Miokarda infarkts

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

### Venozas un arteriālas trombembolijas gadījumi

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

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

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

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

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

Ja pacientam ir jebkādi trombemboliski gadījumi, ārstēšana jāpārtrauc un jāuzsāk standarta antikoagulantu terapija. Ja pacienta stāvoklis, ārstējot ar antikoagulantiem, ir stabilizēts un visas trombembolijas radītās komplikācijas izārstētas, drīkst atsākt ārstēšanu ar lenalidomīdu ar sākotnējo devu atbilstoši ieguvuma un riska attiecības izvērtējumam. Pacientam jāturpina antikoagulantu terapija visu ārstēšanas ar lenalidomīdu kursa laiku.

### Plaušu hipertensija

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

### Neitropēnija un trombocitopēnija

Lenalidomīda devu ierobežojošās nozīmīgākās toksicitātes ietver neitropēniju un trombocitopēniju. Lai kontrolētu citopēnijas, uzsākot ārstēšanu, katru nedēļu pirmās 8 lenalidomīda terapijas nedēļas un pēc tam katru mēnesi jānosaka pilna asins aina, ieskaitot leikocītu skaitu un formulu, trombocītu

skaitu, hemoglobīnu un hematokrītu. Mantijas šūnu limfomas pacientu stāvokļa kontroles shēmai jābūt reizi 2 nedēļās 3. un 4. ciklā un tad katra cikla sākumā. Folikulāras limfomas gadījumā kontroles shēmai ir jābūt ik nedēļu 1. cikla (28 dienas) pirmās 3 nedēļas, ik pēc 2 nedēļām 2.–4. ciklā, un katra turpmākā cikla sākumā. Var būt nepieciešama devas pārtraukšana un/vai samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnijas gadījumā ārstam jāapsver augšanas faktoru lietošana pacienta ārstēšanā. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par febrilām epizodēm. Pacientiem un ārstiem ieteicams pievērst uzmanību asiņošanas pazīmēm un simptomiem, ieskaitot petehijas un asiņošanu no deguna, īpaši pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī citas zāles, kas var veicināt asiņošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu, „Hemorāģiski traucējumi”).

Lietojot lenalidomīdu vienlaicīgi ar citiem mielosupresīviem līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

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

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

Kopumā 2 pētījumos, kuros novērtēja lenalidomīda uzturošo terapiju NDMM pacientiem, kuriem veikta ASCT, 4. pakāpes neitropēniju lenalidomīda uzturošās terapijas grupās novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupām (32,1%, salīdzinot ar 26,7% [16,1%, salīdzinot ar 1,8% pēc uzturošās terapijas uzsākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 16,4%, salīdzinot ar 0,7% pētījumā IFM 2005-02). Par terapijas izraisītām blakusparādībām – neitropēniju, kuras dēļ pārtrauca lenalidomīda lietošanu, ziņots attiecīgi 2,2% pacientu pētījumā CALGB 100104 un 2,4% pacientu pētījumā IFM 2005-02. Abos pētījumos par 4. pakāpes febrilu neitropēniju lenalidomīda uzturošās terapijas grupās, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupām, ziņots vienlīdz bieži (0,4%, salīdzinot ar 0,5% [0,4%, salīdzinot ar 0,5% pēc uzturošās terapijas sākšanas] pētījumā CALGB 100104 un 0,3% salīdzinot ar 0% pētījumā IFM 2005-02).

Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par febrilām epizodēm, var būt nepieciešama terapijas pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

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

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

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

Lenalidomīda kombinācija ar melfalānu un prednizonu pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacientu klīniskajos pētījumos ir saistīta ar lielāku 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (34,1% melfalāna, prednizona un lenalidomīda grupā, kam sekoja ar lenalidomīdu, [MPR+R] un melfalānu, prednizonu un lenalidomīdu ārstēto pacientu, kam sekoja ar placebo, [MPR+p] ārstēto pacientu, salīdzinot ar 7,8% MPp+p ārstēto pacientu; skatīt 4.8. apakšpunktu). 4. pakāpes febrilās neitropēnijas epizodes tika novērotas reti (1,7% ar MPR+R/MPR+p ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 0,0% ar MPp+p ārstētiem pacientiem; skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

- Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju

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

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

- Mielodisplastiskie sindromi

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

- Mantijas šūnu limfoma

Ārstēšana ar lenalidomīdu pacientiem ar mantijas šūnu limfomu saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību, salīdzinot ar pacientiem kontroles grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- Folikulāra limfoma

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

### Vairogdziedzera darbības traucējumi

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

### Perifēriskā neiropātija

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

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

### Audzēja uzliesmojuma reakcija un audzēja sabrukšanas sindroms

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

- Mantijas šūnu limfoma

Ieteicama rūpīga uzraudzība un stāvokļa novērtēšana attiecībā uz AUR. Pacientiem ar augstu mantijas šūnu limfomas Starptautisko prognozes indeksu (MIPI - *Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) diagnozes noteikšanas brīdī vai ar apjomīgu slimību sākumposmā (vismaz viena bojājuma lielākais diametrs ir  $\geq 7$  cm) var būt AUR (audzēja uzliesmojuma reakcijas) risks. Audzēja uzliesmojuma reakcija var atgādināt slimības progresēšanu (SP). Pētījumos MCL-002 un MCL-001 pacienti, kam bija 1. un 2. pakāpes AUR, AUR simptomu kontrolei tika ārstēti ar kortikosteroīdiem, nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPLP) un/vai narkotiskiem pretspāpju līdzekļiem. Lēmums par terapeitiskiem pasākumiem AUR gadījumā jāpieņem pēc rūpīga konkrētā pacienta klīniskā izvērtējuma (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

- Folikulāra limfoma

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

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

### Audzēja slogs

- Mantijas šūnu limfoma

Lenalidomīds nav ieteicams pacientu ar augstu audzēja slogu ārstēšanai, ja pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas.

### Agrīna nāve

Pētījumā MCL-002 kopumā bija neapšaubāmi biežāki agrīnas (20 nedēļu laikā) nāves gadījumi. Pacientiem ar sākotnēji augstu audzēja slogu ir paaugstināts agrīnās nāves risks; lenalidomīda grupā bija 16/18 (20%) agrīnas nāves gadījumi un 2/28 (7%) agrīnas nāves gadījumi kontroles grupā. 52 nedēļu laikā attiecīgie skaitļi bija 32/81 (40%) un 6/28 (21%) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Blakusparādības

Pētījumā MCL-002 lenalidomīda grupā ārstēšanas 1. ciklā ārstēšanu pārtrauca 11/81 (14%) pacientiem ar augstu audzēja slogu, bet kontroles grupā – 1/28 (4%). Galvenais ārstēšanas pārtraukšanas iemesls ārstēšanas 1. ciklā pacientiem ar augstu audzēja slogu lenalidomīda grupā bija blakusparādības, 7/11 (64%).

Tāpēc pacienti ar augstu audzēja slogu rūpīgi jānovēro, lai konstatētu blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu), ieskaitot audzēja uzliesmojuma reakciju (AUR). Informāciju par devu pielāgošanu AUR gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā. Augsts audzēja slogs bija definēts kā vismaz viens bojājums  $\geq 5$  cm diametrā vai 3 bojājumi  $\geq 3$  cm.

### Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

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

### Otrs primārs ļaundabīgs audzējs

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Kariotips

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

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

- TP53 statuss

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

#### Progresēšana līdz citām ļaundabīgām slimībām mantijas šūnu limfomas gadījumā

Mantijas šūnu limfomas gadījumā konstatēti riski ir AML, ļaundabīgas B šūnu slimības un nemelanomas ādas vēzis (NMSC - *Non-melanoma skin cancer*).

#### Otrs primārs ļaundabīgs audzējs folikulāras limfomas gadījumā

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

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

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

#### Aknu darbības traucējumi

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

Bieži ziņots par novirzēm aknu funkcionālajos testos, kas parasti bija asimptomātiskas un atgriezeniskas pēc devas lietošanas pārtraukšanas. Tiklīdz rādītāji normalizējušies, var apsvērt ārstēšanu ar mazāku devu.

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

#### Infekcija ar neitropēniju vai bez tās

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

#### Vīrusa reaktivācija

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

Dažos gadījumos vīrusa reaktivācijas iznākums bija letāls.

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

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

#### Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Lietojoš lenalidomīdu ir ziņots par progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem, tai skaitā letāliem. Par PML tika ziņots vairākus mēnešus vai vairākus gadus pēc lenalidomīda terapijas uzsākšanas. Par šādiem gadījumiem galvenokārt ziņots pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja deksametazonu vai iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar citu imūnsupresīvu ķīmijterapiju. Ārstiem ir regulāri jāpārbauda pacienti un diferenciāldiagnostikā ir jāņem vērā PML iespēja, ja pacientam ir jaunas vai smagākas neiroloģiskās, kognitīvās vai uzvedības pazīmes vai simptomi. Pacientiem arī

jāiesaka informēt savu partneri vai aprūpētāju par saņemto ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, kurus pacients neapzinās.

PML novērtējumam ir jāpamatojas uz neiroloģisko izmeklējumu rezultātiem, galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēl diagnostiku un cerebrospinalā šķidruma analīzi, lai noteiktu Džona Kaningema vīrusa (JCV) DNS, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), vai galvas smadzeņu biopsijas rezultātiem, lai noteiktu JCV. Negatīvs JCV PĶR rezultāts neizslēdz PML. Ja nav noteikta cita diagnoze, var būt nepieciešama papildu novērošana un izmeklēšana.

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

#### Pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas pacienti

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

#### Katarakta

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

#### Nātrija saturs

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

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

#### Perorālie kontracepcijas līdzekļi

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

#### Varfarīns

Vienlaicīga vairāku 10 mg lenalidomīda devu lietošana neietekmēja R- un S- varfarīna vienreizējas devas farmakokinētiku. Vienlaicīga vienreizējas 25 mg varfarīna devas lietošana neietekmēja lenalidomīda farmakokinētiku.

Tomēr nav zināms, vai klīniskas lietošanas laikā (vienlaicīga ārstēšana ar deksametazonu) pastāv mijiedarbība. Deksametazons ir vājš līdz vidēji spēcīgs enzīmu induktors, un tā ietekme uz varfarīnu nav zināma. Ārstēšanas laikā ieteicama rūpīga varfarīna koncentrācijas kontrole.

#### Digoksīns

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

### Statīni

Ja statīnus lieto kopā ar lenalidomīdu, ir paaugstināts rabdomiolīzes risks, kas var vienkārši summēties. Nepieciešama pastiprināta klīnisko un laboratorisko rādītāju kontrole, īpaši pirmajās ārstēšanas nedēļās.

### Deksametazons

Vienlaicīga vienas vai vairāku deksametazona devu (40 mg vienu reizi dienā) lietošana klīniski nozīmīgi neietekmē vairāku lenalidomīda devu (25 mg vienu reizi dienā) farmakokinētiku.

### Mijiedarbība ar P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem

*In vitro* lenalidomīds ir P-gp substrāts, taču tas nav P-gp inhibitors. Vienlaicīga spēcīga P-gp inhibitora hinidīna vairāku devu (600 mg divas reizes dienā) vai vidēji spēcīga P-gp inhibitora/substrāta temsirolīma (25 mg) lietošana klīniski nozīmīgi neietekmē lenalidomīda (25 mg) farmakokinētiku. Vienlaicīgas lenalidomīda lietošana neizmaina temsirolīma farmakokinētiku.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

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

### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Ārstēšanas laikā lenalidomīda daudzums cilvēka spermā ir ļoti mazs un veselam indivīdam vairs nav tajā nosakāms 3 dienas pēc vielas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā un, ņemot vērā īpašas pacientu grupas ar pagarinātu eliminācijas laiku, piemēram, pacienti ar nieru darbības traucējumiem, visiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri lieto lenalidomīdu, terapijas laikā, pārtraucot lietot lenalidomīdu un vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto prezervatīvi, ja viņu partneres ir grūtnieces vai ar reproduktīvo potenciālu un nelieto kontracepcijas līdzekļus.

### Grūtniecība

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

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

### Barošana ar krūti

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

### Fertilitāte

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

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

Nevēlamo blakusparādību noteikšanai pētījumā CALGB 100104 tika izmantota konservatīva pieeja. 1. tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības ietvēra blakusparādības, par kurām ziņots pēc LDM/ASCT, kā arī blakusparādības, kas radās uzturošās terapijas laikā. Otrā analīzē, kurā tika noteiktas nevēlamās blakusparādības, kas radās pēc uzturošās terapijas uzsākšanas, norāda, ka 1. tabulā minētais biežums var būt lielāks nekā uzturošās terapijas laikā faktiski novērotais biežums. Pētījumā IFM 2005-02 tika norādītas tikai uzturošās terapijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas, lietojot lenalidomīdu kombinācijā ar mazas devas deksametazonu (Rd un Rd18), tika novērotas biežāk ( $\geq 5\%$ ) nekā lietojot melfalānu, prednizonu un talidomīdu (MPT), bija:

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

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

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

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

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

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

*Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju*

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

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, ko, lietojot lenalidomīdu/deksametazonu, novēroja biežāk nekā lietojot placebo/deksametazona kombināciju, bija:

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

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

*Mielodisplastiskie sindromi*

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

Lielākai daļai nevēlamo blakusparādību bija tendence rasties lenalidomīda terapijas pirmo 16 nedēļu laikā.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības ietver:

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

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

### Mantijas šūnu limfoma

Vispārējais lenalidomīda drošuma profils Ar lenalidomīdu ārstētiem pacientiem ir ziņots par plaušu hpcipientiem ar mantijas šūnu limfomu ir pamatots ar datiem, kas iegūti no 254 pacientiem randomizētā, kontrolētā 2. fāzes pētījumā MCL-002 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Papildus 3. tabulā iekļautas atbalstošajā pētījumā MCL-001 novērotās blakusparādības.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības, kuras pētījumā MCL-002 biežāk novēroja lenalidomīda grupā (atšķirība bija vismaz 2 procentpunkti), salīdzinot ar kontroles grupu, bija:

- neitropēnija (3,6%);
- plaušu embolija (3,6%);
- caureja (3,6%).

Visbiežāk novērotās blakusparādības, kas pētījumā MCL-002 biežāk radās lenalidomīda grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, bija neitropēnija (50,9%), anēmija (28,7%), caureja (22,8%), nogurums (21,0%), aizcietējums (17,4%), pireksija (16,8%) un izsitumi (ieskaitot alerģisku dermatītu) (16,2%).

Pētījumā MCL-002 kopumā bija neapšaubāms agrīnas (20 nedēļu laikā) nāves gadījumu skaita pieaugums. Pacientiem ar sākotnēji augstu audzēja slogu ir augstāks agrīnas nāves risks, novēroti 16/18 (20%) agrīnas nāves gadījumi lenalidomīda grupā un 2/28 (7%) agrīnas nāves gadījumi kontroles grupā. 52 nedēļu laikā attiecīgie skaitļi bija 32/81 (39,5%) un 6/28 (21%) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lenalidomīda grupā ārstēšanas 1. ciklā terapiju pārtrauca 11/81 (14%) pacientiem ar augstu audzēja slogu, salīdzinot ar 1/28 (4%) kontroles grupā. Galvenais ārstēšanas pārtraukšanas iemesls ārstēšanas 1. ciklā pacientiem ar augstu audzēja slogu lenalidomīda grupā bija blakusparādības, 7/11 (64%).

Augsts audzēja slogs bija definēts kā vismaz viens bojājums  $\geq 5$  cm diametrā vai 3 bojājumi  $\geq 3$  cm.

### Folikulāra limfoma

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

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

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

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

### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

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

Kopsavilkums tabulas veidā par MM monoterapiju

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

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

| Orgānu sistēmu klase<br>/ieteicamais termins                                      | Visas<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3.–4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                                 | <u>Ļoti bieži</u><br>Pneimonija <sup>◊,a</sup> , augšējo elpceļu infekcijas, neitropēniska infekcija, bronhīts <sup>◊</sup> , gripa <sup>◊</sup> , gastroenterīts <sup>◊</sup> , sinusīts, nazofaringīts, rinīts<br><br><u>Bieži</u><br>Infekcija <sup>◊</sup> , urīnceļu infekcija <sup>◊,*</sup> , apakšējo elpceļu infekcija, plaušu infekcija <sup>◊</sup> | <u>Ļoti bieži</u><br>Pneimonija <sup>◊,a</sup> , neitropēniska infekcija<br><br><u>Bieži</u><br>Sepsē <sup>◊,b</sup> , bakteriēmija, plaušu infekcija <sup>◊</sup> , bakteriālas apakšējo elpceļu infekcija, bronhīts <sup>◊</sup> , gripa <sup>◊</sup> , gastroenterīts <sup>◊</sup> , herpes zoster <sup>◊</sup> , infekcija <sup>◊</sup> |
| <b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b> | <u>Bieži</u><br>Mielodisplastiskais sindroms <sup>◊,*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                                   | <u>Ļoti bieži</u><br>Neitropēnija <sup>^,◊</sup> , febrila neitropēnija <sup>^,◊</sup> , trombocitopēnija <sup>^,◊</sup> , anēmija, leukopēnija <sup>◊</sup> , limfopēnija                                                                                                                                                                                     | <u>Ļoti bieži</u><br>Neitropēnija <sup>^,◊</sup> , febrila neitropēnija <sup>^,◊</sup> , trombocitopēnija <sup>^,◊</sup> , anēmija, leukopēnija <sup>◊</sup> , limfopēnija<br><br><u>Bieži</u><br>Pancitopēnija <sup>◊</sup>                                                                                                                |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                           | <u>Ļoti bieži</u><br>Hipokaliēmija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <u>Bieži</u><br>Hipokaliēmija, dehidratācija                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                                  | <u>Ļoti bieži</u><br>Parestēzija<br><br><u>Bieži</u><br>Perifēriskā neiropātija <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <u>Bieži</u><br>Galvassāpes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                              | <u>Bieži</u><br>Plaušu embolija <sup>◊,*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <u>Bieži</u><br>Dziļo vēnu tromboze <sup>^,◊,d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>            | <u>Ļoti bieži</u><br>Klepus<br><br><u>Bieži</u><br>Aizdusa <sup>◊</sup> , rinoreja                                                                                                                                                                                                                                                                             | <u>Bieži</u><br>Aizdusa <sup>◊</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                              | <u>Ļoti bieži</u><br>Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, slikta dūša<br><br><u>Bieži</u><br>Vemšana, sāpes vēdera augšdaļā                                                                                                                                                                                                                                    | <u>Bieži</u><br>Caureja, vemšana, slikta dūša                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>                              | <u>Ļoti bieži</u><br>Izmainīti aknu funkcionālie testi                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <u>Bieži</u><br>Izmainīti aknu funkcionālie testi                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Orgānu sistēmu klase /ieteicamais termins           | Visas blakusparādības/biežums                                                                  | 3.-4. pakāpes blakusparādības/biežums |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       | <u>Loti bieži</u><br>Izsitumi, sausa āda                                                       | <u>Bieži</u><br>Izsitumi, nieze       |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      | <u>Loti bieži</u><br>Muskuļu spazmas<br><br><u>Bieži</u><br>Mialģija, sāpes kaulos un muskuļos |                                       |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | <u>Loti bieži</u><br>Nogurums, astēnija, drudzis                                               | <u>Bieži</u><br>Nogurums, astēnija    |

<sup>◊</sup> Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas kā nopietnas klīniskos pētījumos pacientiem ar NDMM, kuriem veikta ASCT.

\* Attiecas tikai uz nopietnām zāļu nevēlamām blakusparādībām.

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

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

<sup>b</sup> Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „sepsē” ietver šādus PT: bakteriālā sepsē, pneimokoku sepsē, septiskais šoks, stafilokoku sepsē.

<sup>c</sup> Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „perifēras neiropātijas” ietver šādus PT: perifēriskā neiropātija, perifēriskā sensorā neiropātija, polineuropātija.

<sup>d</sup> Kopējais nevēlamās blakusparādības termins „dziļo vēnu tromboze” ietver šādus PT: dziļo vēnu tromboze, tromboze, venozā tromboze.

#### Kopsavilkums tabulas veidā par MM kombinēto terapiju

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

#### **2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar multiplo mielomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu, deksametazonu vai melfalānu un prednizonu**

| Orgānu sistēmu klase/ ieteicamais termins                                         | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3.-4. pakāpes blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                                 | <u>Loti bieži</u><br>Pneimonija <sup>◊,◊◊</sup> , augšējo elpceļu infekcija <sup>◊</sup> , bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportunistiskas infekcijas) <sup>◊</sup> , nazofaringīts, faringīts, bronhīts <sup>◊</sup> , rinīts<br><br><u>Bieži</u><br>Sepsē <sup>◊,◊◊</sup> , plaušu infekcija <sup>◊◊</sup> , urīnceļu infekcija <sup>◊◊</sup> , sinusīts <sup>◊</sup> | <u>Bieži</u><br>Pneimonija <sup>◊,◊◊</sup> , bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportunistiskas infekcijas) <sup>◊</sup> , celulīts <sup>◊</sup> , sepsē <sup>◊,◊◊</sup> , plaušu infekcija <sup>◊◊</sup> , bronhīts <sup>◊</sup> , elpceļu infekcija <sup>◊◊</sup> , urīnceļu infekcija <sup>◊◊</sup> , infekciozs enterokolīts |
| <b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b> | <u>Retāk</u><br>Bazālo šūnu karcinoma <sup>^,◊</sup> , plakanšūnu ādas vēzis <sup>^,◊,*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <u>Bieži</u><br>Akūta mieloleikoze <sup>◊</sup> , mielodisplastiskais sindroms <sup>◊</sup> , ādas plakanšūnu vēzis <sup>^,◊,**</sup><br><br><u>Retāk</u><br>T-šūnu tipa akūta mieloleikoze <sup>◊</sup> , bazālo šūnu vēzis <sup>^,◊</sup> , audzēja sabrukšanas sindroms                                                                        |

| Orgānu sistēmu klase/<br>ieteicamais termins    | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3.-4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Neitropēnija<sup>^,°,°°</sup>, trombocitopēnija<sup>^,°,°°</sup>, anēmija<sup>°</sup>, hemorāģiski traucējumi<sup>^</sup>, leukopēnijas, limfopēnija</p> <p><u>Bieži</u><br/>Febrila neitropēnija<sup>^,°</sup>, pancitopēnija<sup>°</sup></p> <p><u>Retāk</u><br/>Hemolīze, autoimūna hemolītiskā anēmija, hemolītiskā anēmija</p> | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Neitropēnija<sup>^,°,°°</sup>, trombocitopēnija<sup>^,°,°°</sup>, anēmija<sup>°</sup>, leukopēnijas, limfopēnija</p> <p><u>Bieži</u><br/>Febrila neitropēnija<sup>^,°</sup>, pancitopēnija<sup>°</sup>, hemolītiskā anēmija</p> <p><u>Retāk</u><br/>Hiperkoagulācija, koagulopātija</p> |
| <b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>               | <p><u>Retāk</u><br/>Paaugstināta jutība<sup>^</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>           | <p><u>Bieži</u><br/>Hipotireoze</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>         | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Hipokaliēmija<sup>°,°°</sup>, hiperglikēmija, hipoglikēmija, hipokalciēmija<sup>°</sup>, hiponatriēmija<sup>°</sup>, dehidratācija<sup>°,°°</sup>, samazināta ēstgriba<sup>°,°°</sup>, samazināta ķermeņa masa</p> <p><u>Bieži</u><br/>Hipomagniēmija, hiperurikēmija, hiperkalciēmija<sup>+</sup></p>                              | <p><u>Bieži</u><br/>Hipokaliēmija<sup>°,°°</sup>, hiperglikēmija, hipokalciēmija<sup>°</sup>, cukura diabēts<sup>°</sup>, hipofosfatēmija, hiponatriēmija<sup>°</sup>, hiperurikēmija, podagra, dehidratācija<sup>°,°°</sup>, samazināta ēstgriba<sup>°,°°</sup>, samazināta ķermeņa masa</p>                    |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                     | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Depresija, bezmiegs</p> <p><u>Retāk</u><br/>Dzimumtieksmes zudums</p>                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><u>Bieži</u><br/>Depresija, bezmiegs</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Perifēriskas neiropātijas<sup>°,°°</sup>, parestēzija, reibonis<sup>°,°°</sup>, trīce, garšas traucējumi, galvassāpes</p> <p><u>Bieži</u><br/>Ataksija, līdzsvara traucējumi, sinkope<sup>°,°°</sup>, neiralģija, dizestēzija</p>                                                                                                   | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Perifēriskas neiropātijas<sup>°,°°</sup></p> <p><u>Bieži</u><br/>Cerebrovaskulārs notikums<sup>°</sup>, reibonis<sup>°,°°</sup>, sinkope<sup>°,°°</sup>, neiralģija</p> <p><u>Retāk</u><br/>Intrakraniāla asiņošana<sup>^</sup>, pārejoša išēmiska lēkme, cerebrāla išēmija</p>         |
| <b>Acu bojājumi</b>                             | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Katarakta, neskaidra redze</p> <p><u>Bieži</u><br/>Samazināts redzes asums</p>                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><u>Bieži</u><br/>Katarakta</p> <p><u>Retāk</u><br/>Aklums</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>               | <p><u>Bieži</u><br/>Kurlums (ieskaitot hipoakūziju), troksnis ausīs</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Orgānu sistēmu klase/<br>ieteicamais termins                                       | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3.-4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sirds funkcijas<br/>traucējumi</b>                                              | <p><u>Bieži</u><br/>Priekškambaru mirdzēšana<sup>0,00</sup>,<br/>bradikardija</p> <p><u>Retāk</u><br/>Aritmijas, QT intervāla<br/>pagarināšanās, priekškambaru<br/>plandīšanās, ventrikulāras<br/>ekstrasistoles</p>                                                                                                                                                                                                                       | <p><u>Bieži</u><br/>Miokarda infarkts (ieskaitot<br/>akūtu)<sup>^,0</sup>, priekškambaru<br/>mirdzēšana<sup>0,00</sup>, sastrēguma sirds<br/>mazspēja<sup>0</sup>, tahikardija, sirds<br/>mazspēja<sup>0,00</sup>, miokarda išēmija<sup>0</sup></p>                                                                      |
| <b>Asinsvadu sistēmas<br/>traucējumi</b>                                           | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Venoza trombembolija<sup>^</sup>,<br/>galvenokārt dziļo vēnu tromboze un<br/>plaušu embolija<sup>^,0,00</sup>, hipotensija<sup>00</sup></p> <p><u>Bieži</u><br/>Hipertensija, ekhimoze<sup>^</sup></p>                                                                                                                                                                                                            | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Venoza trombembolija<sup>^</sup>,<br/>galvenokārt dziļo vēnu tromboze<br/>un plaušu embolija<sup>^,0,00</sup></p> <p><u>Bieži</u><br/>Vaskulīts, hipotensija<sup>00</sup>,<br/>hipertensija</p> <p><u>Retāk</u><br/>Išēmija, perifēra išēmija,<br/>intrakraniālā venozā sinusa<br/>tromboze</p> |
| <b>Elpošanas sistēmas<br/>traucējumi, krūšu<br/>kurvja un videnes<br/>slimības</b> | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Aizdusa<sup>0,00</sup>, deguna asiņošana<sup>^</sup>,<br/>klepus</p> <p><u>Bieži</u><br/>Disfonija</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p><u>Bieži</u><br/>Respirators distress<sup>0</sup>, aizdusa<sup>0,00</sup>,<br/>pleirītiskas sāpes<sup>00</sup>, hipoksija<sup>00</sup></p>                                                                                                                                                                            |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta<br/>traucējumi</b>                                           | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Caureja<sup>0,00</sup>, aizcietējums<sup>0</sup>, sāpes<br/>vēderā<sup>00</sup>, slikta dūša, vemšana<sup>00</sup>,<br/>dispepsija, sausa mute, stomatīts</p> <p><u>Bieži</u><br/>Kuņģa-zarnu trakta asiņošana<br/>(ieskaitot rektālu asiņošanu,<br/>hemoroidālu asiņošanu, peptiskas<br/>čūlas asiņošanu un smaganu<br/>asiņošanu)<sup>^,00</sup>, disfāģija</p> <p><u>Retāk</u><br/>Kolīts, <i>caecitis</i></p> | <p><u>Bieži</u><br/>Kuņģa-zarnu trakta<br/>asiņošana<sup>^,0,00</sup>, tievās zarnas<br/>nosprostošanās<sup>00</sup>, caureja<sup>00</sup>,<br/>aizcietējums<sup>0</sup>, sāpes vēderā<sup>00</sup>,<br/>slikta dūša, vemšana<sup>00</sup></p>                                                                           |
| <b>Aknu un/vai žults<br/>izvades sistēmas<br/>traucējumi</b>                       | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Paaugstināts<br/>alanīnaminotransferāzes līmenis,<br/>paaugstināts<br/>aspartāminotransferāzes līmenis</p> <p><u>Bieži</u><br/>Hepatocelulārs bojājums<sup>00</sup>,<br/>izmainīti aknu funkcionālie testi<sup>0</sup>,<br/>hiperbilirubinēmija</p> <p><u>Retāk</u><br/>Aknu mazspēja<sup>^</sup></p>                                                                                                             | <p><u>Bieži</u><br/>Holestāze<sup>0</sup>, hepatotoksicitāte,<br/>hepatocelulārs bojājums<sup>00</sup>,<br/>paaugstināts<br/>alanīnaminotransferāzes līmenis,<br/>izmainīti aknu funkcionālie testi<sup>0</sup></p> <p><u>Retāk</u><br/>Aknu mazspēja<sup>^</sup></p>                                                    |

| Orgānu sistēmu klase/<br>ieteicamais termins                       | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3.-4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ādas un zemādas<br/>audu bojājumi</b>                           | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Izsitumi<sup>°,°°</sup>, nieze</p> <p><u>Bieži</u><br/>Nātrene, hiperhidroze, sausa āda,<br/>ādas hiperpigmentācija, ekzēma,<br/>eritēma</p> <p><u>Retāk</u><br/>Zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju<br/>un sistēmiskiem simptomiem<sup>°,°°</sup>,<br/>ādas krāsas izmaiņas,<br/>fotosensitivitātes reakcija</p>    | <p><u>Bieži</u><br/>Izsitumi<sup>°,°°</sup></p> <p><u>Retāk</u><br/>Zāļu izraisīti izsitumi ar<br/>eozinofiliju un sistēmiskiem<br/>simptomiem<sup>°,°°</sup></p>                                                        |
| <b>Skeleta-muskuļu un<br/>saistaudu sistēmas<br/>bojājumi</b>      | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Muskuļu vājums<sup>°,°°</sup>, muskuļu<br/>spazmas, sāpes kaulos<sup>°</sup>, sāpes un<br/>diskomforta sajūta skeleta muskuļos<br/>un saistaudos (tajā skaitā muguras<br/>sāpes<sup>°,°°,°°</sup>), sāpes ekstremitātēs,<br/>mialģija, artralģija<sup>°</sup></p> <p><u>Bieži</u><br/>Locītavu pietūkums</p>             | <p><u>Bieži</u><br/>Muskuļu vājums<sup>°,°°</sup>, sāpes kaulos<sup>°</sup>,<br/>skeleta-muskuļu un saistaudu<br/>sāpes (tajā skaitā muguras<br/>sāpes<sup>°,°°,°°</sup>)</p> <p><u>Retāk</u><br/>Locītavu pietūkums</p> |
| <b>Nieru un urīnizvades<br/>sistēmas traucējumi</b>                | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Nieru mazspēja (ieskaitot akūtu)<sup>°,°°,°°</sup></p> <p><u>Bieži</u><br/>Hematūrija<sup>^</sup>, urīna aizture, urīna<br/>nesaturēšana</p> <p><u>Retāk</u><br/>Iegūts Fankoni sindroms</p>                                                                                                                             | <p><u>Retāk</u><br/>Nieru tubulāra nekroze</p>                                                                                                                                                                           |
| <b>Reproduktīvās<br/>sistēmas traucējumi<br/>un krūts slimības</b> | <p><u>Bieži</u><br/>Erektīlā disfunkcija</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Vispārēji traucējumi<br/>un reakcijas<br/>ievadīšanas vietā</b> | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Nogurums<sup>°,°°,°°</sup>, tūska (ieskaitot<br/>perifēru tūska), drudzis<sup>°,°°,°°</sup>, astēnija,<br/>gripai līdzīgas slimības sindroms<br/>(ieskaitot pireksiju, klepu, mialģiju,<br/>sāpes kaulos un muskuļos,<br/>galvassāpes un drebuļus)</p> <p><u>Bieži</u><br/>Sāpes krūtīs<sup>°,°°,°°</sup>, letarģija</p> | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Nogurums<sup>°,°°,°°</sup></p> <p><u>Bieži</u><br/>Perifēra tūska, drudzis<sup>°,°°,°°</sup>, astēnija</p>                                                                                      |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                 | <p><u>Ļoti bieži</u><br/>Paaugstināts sārmainās fosfatāzes<br/>līmenis asinīs</p> <p><u>Bieži</u><br/>Paaugstināts c-reaktīvā olbaltuma<br/>līmenis</p>                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                          |

| Orgānu sistēmu klase/<br>ieteicamais termins                           | Visas blakusparādības/biežums                   | 3.-4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Traumas, saindēšanās<br>un ar manipulācijām<br>saistītas komplikācijas | <u>Bieži</u><br>Kritieni, sasitumi <sup>^</sup> |                                          |

<sup>◇◇</sup> Nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas kā nopietnas klīniskajos pētījumos *NDMM* pacientiem, kuri bija lietojuši lenalidomīdu kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu.

<sup>^</sup> Skatīt 4.8. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

<sup>◇</sup> Blakusparādības, kas klīniskajos pētījumos tika ziņotas kā nopietnas multiplās mielomas pacientiem, kas tika ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar deksametazonu vai ar melfalānu un prednizonu.

<sup>+</sup> Attiecas tikai uz nopietnām zāļu nevēlamām blakusparādībām.

<sup>\*</sup> Ādas plakanšūnu vēzis klīniskajos pētījumos tika ziņots iepriekš ārstētiem mielomas pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu/deksametazonu, salīdzinot ar kontroles grupu.

<sup>\*\*</sup> Ādas plakanšūnu vēzis klīniskajā pētījumā tika ziņots pirmo reizi diagnosticētas mielomas pacientiem, kuri lietoja lenalidomīdu/deksametazonu, salīdzinot ar kontroles grupu.

### *Kopsavilkums par monoterapiju tabulas veidā*

Nākamajās tabulās apkopoti dati, kas iegūti galveno mielodisplastisko sindromu un mantijas šūnu limfomas monoterapijas pētījumu laikā.

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

| Orgānu sistēmu<br>klase/vēlamais<br>termins         | Visas blakusparādības/biežums                                                                                              | 3.-4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un<br/>infestācijas</b>               | <u>Loti bieži</u><br>Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas<br>(ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) <sup>◇</sup>       | <u>Loti bieži</u> Pneimonija <sup>◇</sup><br><br><u>Bieži</u><br>Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu<br>infekcijas (ieskaitot<br>oportūnistiskas infekcijas) <sup>◇</sup> ,<br>bronhīts |
| <b>Asins un limfātiskās<br/>sistēmas traucējumi</b> | <u>Loti bieži</u><br>Trombocitopēnija <sup>^,◇</sup> , neitropēnija <sup>^,◇</sup> ,<br>anēmija <sup>◇</sup> , leukopēnija | <u>Loti bieži</u><br>Trombocitopēnija <sup>^,◇</sup> ,<br>neitropēnija <sup>^,◇</sup> , anēmija <sup>◇</sup> ,<br>leukopēnija<br><br><u>Bieži</u>                                 |
| <b>Endokrīnās sistēmas<br/>traucējumi</b>           | <u>Loti bieži</u><br>Hipotireoze                                                                                           |                                                                                                                                                                                   |
| <b>Vielmaiņas un<br/>uztures traucējumi</b>         | <u>Loti bieži</u><br>Samazināta ēstgriba<br><br><u>Bieži</u><br>Dzelzs pārslodze, samazināta ķermeņa<br>masa               | <u>Bieži</u><br>Hiperglikēmija <sup>◇</sup> , samazināta<br>ēstgriba                                                                                                              |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                         |                                                                                                                            | <u>Bieži</u><br>Garastāvokļa izmaiņas <sup>◇,~</sup>                                                                                                                              |
| <b>Nervu sistēmas<br/>traucējumi</b>                | <u>Loti bieži</u><br>Reibonis, galvassāpes<br><br><u>Bieži</u><br>Parestēzija                                              |                                                                                                                                                                                   |
| <b>Sirds funkcijas<br/>traucējumi</b>               |                                                                                                                            | <u>Bieži</u><br>Akūts miokarda infarkts <sup>^,◇</sup> ,<br>priekškambaru mirdzēšana <sup>◇</sup> ,<br>Sirds mazspēja <sup>◇</sup>                                                |

| Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins                            | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                | 3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                    | <u>Bieži</u><br>Hipertensija, hematoma                                                                                                                                       | <u>Bieži</u><br>Venoza trombembolija, galvenokārt dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija <sup>^,◇</sup> |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  | <u>Loti bieži</u><br>Deguna asiņošana <sup>^</sup>                                                                                                                           |                                                                                                         |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                    | <u>Loti bieži</u><br>Caureja <sup>◇</sup> , sāpes vēderā (ieskaitot augšējo daļu), slikta dūša, vemšana, aizcietējums<br><br><u>Bieži</u><br>Sausa mute, dispepsija          | <u>Bieži</u><br>Caureja <sup>◇</sup> , slikta dūša, zobu sāpes                                          |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi                    | <u>Bieži</u><br>Izmainīti aknu funkciju testi                                                                                                                                | <u>Bieži</u><br>Izmainīti aknu funkciju testi                                                           |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                    | <u>Loti bieži</u><br>Izsitumi, sausa āda, nieze                                                                                                                              | <u>Bieži</u><br>Izsitumi, nieze                                                                         |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi                   | <u>Loti bieži</u><br>Muskuļu spazmas, sāpes muskuļos un kaulos (ieskaitot muguras sāpes <sup>◇</sup> un sāpes ekstremitātēs), artralģija, mialģija                           | <u>Bieži</u><br>Muguras sāpes <sup>◇</sup>                                                              |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi                         |                                                                                                                                                                              | <u>Bieži</u><br>Nieru mazspēja <sup>◇</sup>                                                             |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā              | <u>Loti bieži</u><br>Nogurums, perifēriskā tūska, gripai līdzīgas slimības sindroms (ieskaitot pireksiju, klepu, faringītu, mialģiju, sāpes muskuļos un kaulos, galvassāpes) | <u>Bieži</u><br>Pireksija                                                                               |
| Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas |                                                                                                                                                                              | <u>Bieži</u><br>Kritieni                                                                                |

<sup>^</sup> Skatīt 4.8. apakšpunktu "Atsevišķu blakusparādību apraksts"

<sup>◇</sup> Blakusparādības, kas mielodisplastisko sindromu klīniskajos pētījumos ziņotas kā nopietnas

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

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

# Mielodisplastiskiem sindromiem piemērotais algoritms:

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

- vismaz 1% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un placebo grupu;
- mielodisplastisko sindromu 2. fāzes pētījums
  - o visas terapijas izraisītās blakusparādības  $\geq 5\%$  pacientu, kas saņēma lenalidomīda terapiju.
  - o visas terapijas izraisītās 3. un 4. pakāpes blakusparādības 1% pacienti, kas saņēma lenalidomīda terapiju.
  - o visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības 1% pacientu, kas saņēma lenalidomīda terapiju.

**4. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar mantijas šūnu limfomu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu**

| Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins                                             | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                 | 3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                                 | <u>Loti bieži</u><br>Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) <sup>◊</sup> , nazofaringīts, pneimonija <sup>◊</sup><br><br><u>Bieži</u><br>Sinusīts    | <u>Bieži</u><br>Bakteriālas, vīrusu un sēnīšu infekcijas (ieskaitot oportūnistiskas infekcijas) <sup>◊</sup> , pneimonija <sup>◊</sup>                                                           |
| <b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b> | <u>Bieži</u><br>Audzēja uzliesmojuma reakcija                                                                                                                                                 | <u>Bieži</u><br>Audzēja uzliesmojuma reakcija, ādas plakanšūnu vēzis <sup>^,◊</sup> , bazālo šūnu vēzis <sup>^,◊</sup>                                                                           |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                                   | <u>Loti bieži</u><br>Trombocitopēnija <sup>^</sup> , neitropēnija <sup>^,◊</sup> , leikopēnija <sup>◊</sup> , anēmija <sup>◊</sup><br><br><u>Bieži</u><br>Febrila neitropēnija <sup>^,◊</sup> | <u>Loti bieži</u><br>Trombocitopēnija <sup>^</sup> , neitropēnija <sup>^,◊</sup> , anēmija <sup>◊</sup><br><br><u>Bieži</u><br>Febrila neitropēnija <sup>^,◊</sup> , l, leikopēnija <sup>◊</sup> |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                           | <u>Loti bieži</u><br>Samazināta ēstgriba, samazināta ķermeņa masa, hipokaliēmija<br><br><u>Bieži</u><br>Dehidratācija <sup>◊</sup>                                                            | <u>Bieži</u><br>Dehidratācija <sup>◊</sup> , hiponatriēmija, hipokalciēmija                                                                                                                      |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                                       | <u>Bieži</u><br>Bezmiegs                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                                  | <u>Bieži</u><br>Garšas traucējumi, galvassāpes, perifēriskā neiropātija                                                                                                                       | <u>Bieži</u><br>Perifēriska sensorā neiropātija, letargija                                                                                                                                       |
| <b>Ausu un labirinta bojājumi</b>                                                 | <u>Bieži</u><br>Vertigo                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                                 |                                                                                                                                                                                               | <u>Bieži</u><br>Miokarda infarkts (ieskaitot akūtu) <sup>^,◊</sup> , sirds mazspēja                                                                                                              |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                              | <u>Bieži</u><br>Hipotensija <sup>◊</sup>                                                                                                                                                      | <u>Bieži</u><br>Dziļo vēnu tromboze <sup>◊</sup> , plaušu embolija <sup>^,◊</sup> , hipotensija <sup>◊</sup>                                                                                     |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>            | <u>Loti bieži</u><br>Aizdusa <sup>◊</sup>                                                                                                                                                     | <u>Bieži</u><br>Aizdusa <sup>◊</sup>                                                                                                                                                             |

| Orgānu sistēmu klase/vēlamais termins                      | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                                             | 3.–4. pakāpes blakusparādības/biežums                                                        |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                       | <u>Loti bieži</u><br>Caureja <sup>◊</sup> , slikta dūša <sup>◊</sup> , vemšana <sup>◊</sup> , aizcietējums<br><br><u>Bieži</u><br>Sāpes vēderā <sup>◊</sup>                               | <u>Bieži</u><br>Caureja <sup>◊</sup> , sāpes vēderā <sup>◊</sup> , aizcietējums              |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                       | <u>Loti bieži</u><br>Izsitumi (ieskaitot alerģisku dermatītu), nieze<br><br><u>Bieži</u><br>Svīšana naktī, sausa āda                                                                      | <u>Bieži</u><br>Izsitumi                                                                     |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>      | <u>Loti bieži</u><br>Muskuļu spazmas, muguras sāpes<br><br><u>Bieži</u><br>Artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums <sup>◊</sup>                                                   | <u>Bieži</u><br>Muguras sāpes, muskuļu vājums <sup>◊</sup> , artralģija, sāpes ekstremitātēs |
| <b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>            |                                                                                                                                                                                           | <u>Bieži</u><br>Nieru mazspēja <sup>◊</sup>                                                  |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b> | <u>Loti bieži</u><br>Nogurums, astēnija <sup>◊</sup> , perifēra tūska, gripai līdzīgas slimības sindroms (ieskaitot pireksiju <sup>◊</sup> , klepu)<br><br><u>Bieži</u><br><u>Drebuļi</u> | <u>Bieži</u><br>Pireksija <sup>◊</sup> , astēnija <sup>◊</sup> , nogurums                    |

<sup>^</sup>Skatīt 4.8. apakšpunktu "Atsevišķu blakusparādību apraksts"

<sup>◊</sup>Blakusparādības, kas mantijas šūnu limfomas klīniskajos pētījumos ziņotas kā nopietnas. Mantijas šūnu limfomai piemērotais algoritms:

- Mantijas šūnu limfomas kontrolēts 2. fāzes pētījums:
  - o visas terapijas izraisītās blakusparādības  $\geq 5\%$  pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 2% īpatsvara starpība starp lenalidomīda un kontroles grupu;
  - o visas terapijas izraisītās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības  $\geq 1\%$  pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 1,0% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un kontroles grupu;
  - o visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības  $\geq 1\%$  pacientu lenalidomīda grupā un vismaz 1,0% procentuālā īpatsvara starpība starp lenalidomīda un kontroles grupu;
- Mantijas šūnu limfomas vienas terapijas grupas 2. fāzes pētījums:
  - o visas terapijas izraisītās blakusparādības  $\geq 5\%$  pacientu;
  - o visas terapijas izraisītās 3.un 4. pakāpes blakusparādības, kas ziņotas 2 vai vairākiem pacientiem;
  - o visas terapijas izraisītās nopietnās blakusparādības, kas ziņotas 2 vai vairākiem pacientiem.

#### Kopsavilkums par kombinēto terapiju FL gadījumā tabulas veidā

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

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

| <u>Orgānu sistēmu klase/<br/>ieteicamais termins</u>                              | <u>Visas blakusparādības/biežums</u>                                                                                                                                     | <u>3.-4. pakāpes<br/>blakusparādības/biežums</u>                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                                 | <u>Ļoti bieži</u><br>Augšējo elpceļu infekcija<br><u>Bieži</u><br>Pneimonija <sup>◊</sup> , gripa, bronhīts, sinusīts, urīnceļu infekcija                                | <u>Bieži</u><br>Pneimonija <sup>◊</sup> , sepse <sup>◊</sup> , plaušu infekcija, bronhīts, gastroenterīts, sinusīts, urīnceļu infekcija, celulīts <sup>◊</sup>                                                                        |
| <b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b> | <u>Ļoti bieži</u><br>Audzēja uzliesmojums <sup>^</sup><br><u>Bieži</u><br>Ādas plakanšūnu vēzis <sup>◊, ^, +</sup>                                                       | <u>Bieži</u><br>Bazālo šūnu vēzis <sup>^, ◊</sup>                                                                                                                                                                                     |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                                   | <u>Ļoti bieži</u><br>Neitropēnija <sup>^, ◊</sup> , anēmija <sup>◊</sup> , trombocitopēnija <sup>^</sup> , leukopēnija <sup>**</sup> , limfopēnija <sup>***</sup>        | <u>Ļoti bieži</u><br>Neitropēnija <sup>^, ◊</sup><br><u>Bieži</u><br>Anēmija <sup>◊</sup> , trombocitopēnija <sup>^</sup> , febrila neitropēnija <sup>◊</sup> , pancitopēnija, leukopēnija <sup>**</sup> , limfopēnija <sup>***</sup> |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                           | <u>Ļoti bieži</u><br>Samazināta ēstgriba, hipokalēmija<br><u>Bieži</u><br>Hipofosfatēmija, dehidratācija                                                                 | <u>Bieži</u><br>Dehidratācija, hiperkalciēmija <sup>◊</sup> , hipokalēmija, hipofosfatēmija, hiperurikēmija                                                                                                                           |
| <b>Psihiskie traucējumi</b>                                                       | <u>Bieži</u><br>Depresija, bezmiegs                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                                  | <u>Ļoti bieži</u><br>Galvassāpes, reibonis<br><u>Bieži</u><br>Perifēra sensora neitropātija, garšas traucējumi                                                           | <u>Bieži</u><br>Ģībonis                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>                                                 | <u>Retāk</u><br>Aritmija <sup>◊</sup>                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>                                              | <u>Bieži</u><br>Hipotensija                                                                                                                                              | <u>Bieži</u><br>Plaušu embolija <sup>^, ◊</sup> , hipotensija                                                                                                                                                                         |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>            | <u>Ļoti bieži</u><br>Aizdusa <sup>◊</sup> , klepus<br><u>Bieži</u><br>Orofaringeālas sāpes, disfonija                                                                    | <u>Bieži</u><br>Aizdusa <sup>◊</sup>                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                              | <u>Ļoti bieži</u><br>Sāpes vēderā <sup>◊</sup> , caureja, aizcietējums, slikta dūša, vemšana, dispepsija<br><u>Bieži</u><br>Sāpes vēdera augšdaļā, stomatīts, sausa mute | <u>Bieži</u><br>Sāpes vēderā <sup>◊</sup> , caureja, aizcietējums, stomatīts                                                                                                                                                          |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                              | <u>Ļoti bieži</u><br>Izsitumi <sup>*</sup> , nieze<br><u>Bieži</u><br>Sausa āda, svīšana naktī, eritēma                                                                  | <u>Bieži</u><br>Izsitumi <sup>*</sup> , nieze                                                                                                                                                                                         |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                             | <u>Ļoti bieži</u><br>Muskuļu spazmas, muguras sāpes, artralģija<br><u>Bieži</u><br>Sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums, muskuļu un skeleta sāpes, mialģija, sāpes kaklā  | <u>Bieži</u><br>Muskuļu vājums, sāpes kaklā                                                                                                                                                                                           |

| <b>Orgānu sistēmu klase/<br/>ieteicamais termins</b>               | <b>Visas blakusparādības/biežums</b>                                                                                                                              | <b>3.–4. pakāpes<br/>blakusparādības/biežums</b>  |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Nieru un urīnizvades<br/>sistēmas traucējumi</b>                |                                                                                                                                                                   | <u>Bieži</u><br>Akūts nieru bojājums <sup>◇</sup> |
| <b>Vispārēji traucējumi<br/>un reakcijas<br/>ievadīšanas vietā</b> | <u>Ļoti bieži</u><br>Drudzis, nogurums, astēnija,<br>perifēra tūska<br><u>Bieži</u><br>Nespēks, drebuļi                                                           | <u>Bieži</u><br>Nogurums, astēnija                |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                 | <u>Ļoti bieži</u><br>Paaugstināts<br>alanīnaminotransferāzes līmenis<br><u>Bieži</u><br>Ķermeņa masas samazināšanās,<br>paaugstināts bilirubīna līmenis<br>asinīs |                                                   |

<sup>^</sup> Skatīt 4.8. apakšpunktu „Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

Folikulārai limfomai piemērotais algoritms:

Kontrolēts 3. fāzes pētījums:

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

FL vienas terapijas grupas 3. fāzes pētījums:

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

<sup>◇</sup> Blakusparādības, kas ziņotas kā nopietnas folikulāras limfomas klīniskajos pētījumos.

<sup>+</sup> Attiecināms tikai uz nopietnām nevēlamām zāļu reakcijām.

<sup>\*</sup> Izstumi ietver PT izsitumus un makulopapulozus izsitumus.

<sup>\*\*</sup> Leikopēnija ietver PT leikopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.

<sup>\*\*\*</sup> Limfopēnija ietver PT limfopēniju un samazinātu limfocītu skaitu.

#### Kopsavilkums tabulas veidā par nevēlamām blakusparādībām pēcreģistrācijas periodā

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

#### **6. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām pēcreģistrācijas periodā ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar lenalidomīdu**

| <b>Orgānu sistēmu klase/<br/>ieteicamais termins</b>                                          | <b>Visas blakusparādības/biežums</b>                                                                                   | <b>3.–4. pakāpes<br/>blakusparādības/biežums</b>                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un<br/>infestācijas</b>                                                         | <u>Nav zināmi</u><br>Vīrusu infekciju, tai skaitā <i>herpes</i><br><i>zoster</i> un B hepatīta vīrusa,<br>reaktivācija | <u>Nav zināmi</u><br>Vīrusu infekciju, tai skaitā <i>herpes</i><br><i>zoster</i> un B hepatīta vīrusa,<br>reaktivācija |
| <b>Labdabīgi, ļaundabīgi<br/>un neprecizēti audzēji<br/>(ieskaitot cistas un<br/>polipus)</b> |                                                                                                                        | <u>Reti</u><br>Audzēja sabrukšanas sindroms                                                                            |
| <b>Asins un limfātiskās<br/>sistēmas traucējumi</b>                                           | <u>Nav zināmi</u><br>Iegūta hemofilija                                                                                 |                                                                                                                        |

| Orgānu sistēmu klase/<br>ieteicamais termins                                       | Visas blakusparādības/biežums                                                                                                                                    | 3.-4. pakāpes<br>blakusparādības/biežums                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Imūnās sistēmas<br/>traucējumi</b>                                              | <u>Reti</u><br>Anafilaktiska reakcija^<br><u>Nav zināmi</u><br>Norobežota orgāna transplantāta<br>atgrūšanas reakcija                                            | <u>Reti</u><br>Anafilaktiska reakcija^                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrīnās sistēmas<br/>traucējumi</b>                                          | <u>Bieži</u><br>Hipotireoze                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Elpošanas sistēmas<br/>traucējumi, krūšu<br/>kurvja un videnes<br/>slimības</b> | <u>Retāk</u><br>Plaušu hipertensija                                                                                                                              | <u>Reti</u><br>Plaušu hipertensija<br><br><u>Nav zināmi</u><br>Intersticiāla pneimonija                                                                                                                                                            |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta<br/>traucējumi</b>                                           |                                                                                                                                                                  | <u>Nav zināmi</u><br>Pankreatīts, perforācija kuņģa-<br>zarnu traktā (ieskaitot divertikulu,<br>zarnu un resnās zarnas<br>perforācijas)^                                                                                                           |
| <b>Aknu un/vai žults<br/>izvades sistēmas<br/>traucējumi</b>                       | <u>Nav zināmi</u><br>Akūta aknu mazspēja^, toksisks<br>hepatīts^, citolītisks hepatīts^,<br>holestātisks hepatīts^, jaukts<br>citolītisks/holestātisks hepatīts^ | <u>Nav zināmi</u><br>Akūta aknu mazspēja^, toksisks<br>hepatīts^                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ādas un zemādas<br/>audu bojājumi</b>                                           |                                                                                                                                                                  | <u>Retāk</u><br>Angioedēma<br><br><u>Reti</u><br>Stīvensa-Džonsona sindroms^,<br>toksiskā epidermas nekrolīze^<br><br><u>Nav zināmi</u><br>Leikocitoklastisks vaskulīts, zāļu<br>izraisīta reakcija ar eozinofiliju un<br>sistēmiskiem simptomiem^ |

^ Skatīt 4.8. apakšpunktu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Teratogenitāte

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

##### Neitropēnija un trombocitopēnija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma: pacienti, kam nav piemērota transplantācija un kas tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu

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

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

- Multiplā mieloma: pacienti ar vismaz vienu iepriekšēju terapiju

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

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

- Pacienti ar mielodisplastiskiem sindromiem

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

- Pacienti ar mantijas šūnu limfomu

Mantijas šūnu limfomas pacientiem lenalidomīds ir saistīts ar lielāku 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (43,7% ar lenalidomīdu ārstēto pacientu, salīdzinājumā ar 33,7% pacientu kontroles

grupā 2. fāzes pētījumā). 3. vai 4. pakāpes febrilās neitropēnijas epizodes novēroja 6,0% pacientu, kurus ārstēja ar lenalidomīdu, salīdzinājumā ar 2,4% pacientu kontroles grupā.

- Pacienti ar folikulāru limfomu

Ārstēšana ar lenalidomīda un rituksimaba kombināciju folikulāras limfomas gadījumā ir saistīta ar lielāku 3. un 4. pakāpes neitropēnijas sastopamību (50,7% pacientu, kuri ārstēti ar lenalidomīdu/rituksimabu, salīdzinot ar 12,2% pacientu, kuri saņēma placebo/rituksimabu). Visi 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas gadījumi tika novērsti, pārtraucot lietošanu, samazinot devu un/vai nodrošinot augšanas faktoru atbalstterapiju. Turklāt febrila neitropēnija tika novērota reti (2,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar lenalidomīdu/rituksimabu, salīdzinot ar 0,7% pacientu, kuri saņēma placebo/rituksimabu).

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

Venoza trombembolija

Paaugstināts dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) risks ir saistīts ar lenalidomīda lietošanu kombinācijā ar deksametazonu pacientiem ar multiplo mielomu, bet zemāks tas ir pacientiem, kuri tiek ārstēti ar lenalidomīdu kombinācijā ar melfalānu un prednizonu, vai pacientiem ar multiplo mielomu, mielodisplastiskiem sindromiem un mantijas šūnu limfomu, kas tiek ārstēti ar lenalidomīda monoterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar eritropoēzes līdzekļiem vai iepriekšēji DVT gadījumi anamnēzē arī var paaugstināt trombozes risku šiem pacientiem.

Miokarda infarkts

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

Hemorāģiski traucējumi

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

Alerģiskas reakcijas un smagas ādas reakcijas

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

Otrs primārs laundabīgs audzējs

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

Akūta mieloleikoze

- Multiplā mieloma

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

- Mielodisplastiskie sindromi

Sākuma mainīgie parametri, ieskaitot kompleksu citoģenētiku un TP53 mutāciju, ir saistīti ar progresēšanu līdz AML pacientiem, kuriem nepieciešama asins pārliešana un kuriem ir (5q) del. patoloģija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā kumulatīvais risks bija 13,8% pacientiem ar atsevišķu (5q) del. patoloģiju, salīdzinot ar 17,3% pacientiem ar (5q) del. un vienu papildu citoģenētisku patoloģiju un 38,6% pacientiem ar kompleksu kariotipu. Lenalidomīda klīniskā pētījumā par mielodisplastiskiem sindromiem *post hoc* analīzē novērtētais progresēšanas līdz AML 2 gadu laikā rādītājs bija 27,5% pacientiem ar IHķ p53 pozitivitāti un 3,6% pacientiem ar IHķ p53 negativitāti ( $p=0,0038$ ). Pacientiem ar IHķ p53 pozitivitāti mazāku progresēšanas līdz AML rādītāju novēroja starp pacientiem, kuri saņiedza atbildes reakciju, kad asins pārliešana vairs nebija nepieciešama (*Transfusion independence – TI*) (11,1%), salīdzinot ar tiem, kuriem šādas atbildes reakcijas nebija (34,8%).

Aknu darbības traucējumi

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

Rabdomiolīze

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

Vairogdziedzera darbības traucējumi

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

Audzēja uzliesmojuma reakcija un audzēja sabrukšanas sindroms

Pētījumā MCL-002 apmēram 10% ar lenalidomīdu ārstēto pacientu bija AUR, salīdzinot ar 0% kontroles grupā. Lielākā daļa notikumu radās 1. ciklā, visi tika atzīti par saistītiem ar ārstēšanu, un lielākā daļa ziņojumu bija par 1. vai 2. pakāpi. Pacientiem ar augstu *MIPI* diagnozes noteikšanas brīdī vai ar apjomīgu slimību (vismaz viena bojājuma lielākais diametrs ir  $\geq 7$  cm) sākuma stāvoklī var būt AUR risks. Pētījumā MCL-002 par ASS tika ziņots vienam pacientam katrā no divām ārstēšanas grupām. Atbalstošajā pētījumā MCL-001 apmēram 10% pacientu bija AUR; visi ziņojumi bija 1. vai 2. smaguma pakāpes notikumi, un visus gadījumus atzina par saistītiem ar ārstēšanu. Lielākā daļa notikumu radās 1. ciklā. Pētījumā MCL-001 ziņojumu par ASS nebija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

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

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnsupresanti. ATK kods: L04AX04.

##### Darbības mehānisms

Lenalidomīds tieši piesaistās cereblonam, kas ir kulīna gredzena E3 ubikvitīna ligāzes enzīmu kompleksa sastāvdaļa un kas ietver DDB1 proteīnu 1 (DDB1), kas piesaistās dezoksiribonukleīnskābes (DNS) bojājumiem, kulīnu 4 (CUL4) un kulīnu regulatoru 1 (Roc1). Hematopoētiskās šūnās ar cereblonu sasaistītais lenalidomīds piesaista substrāta proteīnus Aiolos un Ikaros limfoīdos transkripcijas faktorus, izraisot to ubikvitinēšanu un sekojošu degradāciju, rezultātā izraisot tiešu citotoksisku un imūnmodulējošu iedarbību.

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

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

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

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

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

##### Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma

- Lenalidomīda uzturošā terapija pacientiem, kam veikta ASCT

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

# CALGB 100104

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

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

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

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

PFS rezultāti maskēšanas atcelšanas brīdī pēc iepriekš ielānotās starpposmu analīzes, kas veikta, izmantojot 2009. gada 17. decembrī apkopotos datus (15,5 mēnešu novērošanas dati), norādīja, ka lenalidomīds par 62% samazināja slimības progresēšanas vai nāves risku (RA = 0,38; 95% TI 0,27, 0,54;  $p < 0,001$ ). Kopējā PFS mediāna bija 33,9 mēneši (95% TI NE, NE) lenalidomīda grupā un 19,0 mēneši (95% TI 16,2, 25,6) placebo grupā.

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

Pētījuma rezultāti, izmantojot 2016. gada 1. februārī apkopotos datus, norādīti 7. tabulā.

## 7. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

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

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

<sup>a</sup> Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

<sup>b</sup> Mediānas 95% TI.

<sup>c</sup> Pamatojas uz Koksa proporcionālā riska modeli, kurā salīdzinātas riska funkcijas, kas saistītas ar norādītajām terapijas grupām.

<sup>d</sup> p-vērtība pamatojas uz norādīto terapijas grupu Kaplana–Meijera līkņu atšķirību nestratificēto *log-rank* testu.

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

<sup>f</sup> Novērošanas ilguma mediāna pēc ASCT visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem.

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

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

Primārais mērķa kritērijs bija PFS, kas definēta no randomizēšanas brīža līdz slimības progresēšanai vai nāvei, atkarībā no tā, kas norisinājās agrāk. Pētījuma jauda nebija pietiekama mērķa kritērija – kopējās dzīvildzes – novērtēšanai. Kopumā tika randomizēti 614 pacienti: 307 pacienti lenalidomīda grupā un 307 pacienti placebo grupā.

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

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

PFS ieguvums bija mazāks pacientu ar pilnīgu atbildes reakciju apakšgrupā nekā pacientu, kuri nerasniedza pilnīgu atbildes reakciju apakšgrupā.

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

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

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

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

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

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

Pētījuma rezultāti, izmantojot 2016. gada 1. decembrī apkopotos datus, kad novērošanas ilguma mediāna visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem bija 69,0 mēneši, norādīti 8. tabulā. Ieguvums par labu RVD tika novērots neatkarīgi no piemērotības cilmes šūnu transplantācijai.

#### 8. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

|                                                                | Sākotnējā ārstēšana                      |                                         |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                | RVd<br>(3 nedēļu cikli × 8)<br>(N = 263) | Rd<br>(4 nedēļu cikli × 6)<br>(N = 260) |
| IRAC izvērtētā PFS (mēneši)                                    |                                          |                                         |
| PFS ilguma mediāna <sup>a</sup> , mēneši (95% TI) <sup>b</sup> | 41,7 (33,1; 51,5)                        | 29,7 (24,2; 37,8)                       |
| RA [95% TI] <sup>c</sup> ; p vērtība <sup>d</sup>              | 0,76 (0,62; 0,94); 0,010                 |                                         |
| Kopējā dzīvildze (mēneši)                                      |                                          |                                         |
| OS ilguma mediāna <sup>a</sup> , mēneši (95% TI) <sup>b</sup>  | 89,1 (76,1, NE)                          | 67,2 (58,4; 90,8)                       |
| RA [95% TI] <sup>c</sup> ; p vērtība <sup>e</sup>              | 0,72 (0,56; 0,94); 0,013                 |                                         |
| Atbildes reakcija – n (%)                                      |                                          |                                         |
| Kopējā atbildes reakcija: CR, VGPR vai PR                      | 199 (75,7)                               | 170 (65,4)                              |
| ≥ VGPR                                                         | 153 (58,2)                               | 83 (31,9)                               |
| Novērošana (mēneši)                                            |                                          |                                         |
| Mediāna <sup>f</sup> (min., maks.): visi pacienti              | 61,6 (0,2; 99,4)                         | 59,4 (0,4; 99,1)                        |

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

<sup>a</sup> Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera novērtējumu.

<sup>b</sup> Laika mediānas divpusējais 95% TI.

<sup>c</sup> Pamatojas uz nestratificētu Koksas proporcionālā riska modeli, kurā salīdzinātas riska funkcijas, kas ir saistītas ar ārstēšanas grupām (RVD:Rd).

<sup>d</sup> p vērtība pamatojas uz nestratificēto *log rank* testu.

<sup>e</sup> Novērošanas ilguma mediānu aprēķināja no randomizācijas datuma.

Datu apkopošanas datums = 2016. gada 1. decembris.

Atjauninātie OS rezultāti, izmantojot 2018. gada 1. maijā apkopotos datus (novērošanas ilguma mediāna 84,2 mēneši dzīvajiem pētījuma dalībniekiem), joprojām liecina par OS ieguvumu, lietojot RVD: RA = 0,73 (95% TI 0,57, 0,94; p = 0,014). Dzīvo pacientu procentuālais īpatsvars pēc 7 gadiem bija 54,7% RVD grupā, salīdzinot ar 44,7% Rd grupā.

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

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

Pacienti tika stratificēti randomizācijas brīdī atbilstoši viņu vecumam ( $\leq 75$  pret  $> 75$  gadiem), stadijai (ISS I un II stadija, salīdzinot ar III stadiju) un valstij.

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

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

Atjauninātajā PFS, PFS2 un OS analizē, izmantojot 2014. gada 3. martā apkopotos datus, kurā novērošanas ilguma mediāna visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem bija 45,5 mēneši; iegūtie rezultāti ir norādīti 9. tabulā.

**9. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums**

|                                                                 | <b>Rd<br/>(N = 535)</b>    | <b>Rd18<br/>(N = 541)</b> | <b>MPT<br/>(N = 547)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Pētnieka novērtētā PFS (mēneši)</b>                          |                            |                           |                          |
| PFS ilguma mediāna <sup>a</sup> , mēneši (95% TI) <sup>b</sup>  | 26,0 (20,7;<br>29,7)       | 21,0 (19,7;<br>22,4)      | 21,9 (19,8;<br>23,9)     |
| RA [95% TI] <sup>c</sup> ; p-vērtība <sup>d</sup>               |                            |                           |                          |
| Rd, salīdzinot ar MPT                                           | 0,69 (0,59; 0,80); < 0,001 |                           |                          |
| Rd, salīdzinot ar Rd18                                          | 0,71 (0,61; 0,83); < 0,001 |                           |                          |
| Rd18, salīdzinot ar MPT                                         | 0,99 (0,86; 1,14); 0,866   |                           |                          |
| <b>PFS2<sup>e</sup> (mēneši)</b>                                |                            |                           |                          |
| PFS2 ilguma mediāna <sup>a</sup> , mēneši (95% TI) <sup>b</sup> | 42,9 (38,1;<br>47,4)       | 40,0 (36,2;<br>44,2)      | 35,0 (30,4;<br>37,8)     |
| RA [95% TI] <sup>c</sup> ; p-vērtība <sup>d</sup>               |                            |                           |                          |
| Rd, salīdzinot ar MPT                                           | 0,74 (0,63; 0,86); < 0,001 |                           |                          |
| Rd, salīdzinot ar Rd18                                          | 0,92 (0,78; 1,08); 0,316   |                           |                          |
| Rd18, salīdzinot ar MPT                                         | 0,80 (0,69; 0,93); 0,004   |                           |                          |
| <b>Kopējā dzīvildze (mēneši)</b>                                |                            |                           |                          |
| OS ilguma mediāna <sup>a</sup> , mēneši (95% TI) <sup>b</sup>   | 58,9 (56,0, NE)            | 56,7 (50,1, NE)           | 48,5 (44,2;<br>52,0)     |
| RA [95% TI] <sup>c</sup> ; p-vērtība <sup>d</sup>               |                            |                           |                          |
| Rd, salīdzinot ar MPT                                           | 0,75 (0,62; 0,90); 0,002   |                           |                          |
| Rd, salīdzinot ar Rd18                                          | 0,91 (0,75; 1,09); 0,305   |                           |                          |
| Rd18, salīdzinot ar MPT                                         | 0,83 (0,69; 0,99); 0,034   |                           |                          |
| <b>Novērošana (mēneši)</b>                                      |                            |                           |                          |
| Mediāna <sup>f</sup> (min., maks.): visi pacienti               | 40,8 (0,0; 65,9)           | 40,1 (0,4; 65,7)          | 38,7 (0,0; 64,2)         |
| <b>Mielomas atbildes reakcija<sup>g</sup> n (%)</b>             |                            |                           |                          |
| CR                                                              | 81 (15,1)                  | 77 (14,2)                 | 51 (9,3)                 |
| VGPR                                                            | 152 (28,4)                 | 154 (28,5)                | 103 (18,8)               |
| PR                                                              | 169 (31,6)                 | 166 (30,7)                | 187 (34,2)               |
| Kopējā atbildes reakcija: CR, VGPR vai PR                       | 402 (75,1)                 | 397 (73,4)                | 341 (62,3)               |

|                                                       | <b>Rd<br/>(N = 535)</b> | <b>Rd18<br/>(N = 541)</b> | <b>MPT<br/>(N = 547)</b> |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Atbildes reakcijas ilgums (mēneši)<sup>h</sup></b> |                         |                           |                          |
| Mediāna <sup>a</sup> (95% TI) <sup>b</sup>            | 35,0 (27,9;<br>43,4)    | 22,1 (20,3;<br>24,0)      | 22,3 (20,2;<br>24,9)     |

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

<sup>a</sup> Mediāna pamatojas uz Kaplana–Meijera aprēķinu.

<sup>b</sup> Mediānas 95% TI.

<sup>c</sup> Pamatojas uz Koksa proporcionālā modeli, kurā tiek salīdzinātas riska funkcijas, kas ir saistītas ar norādītajām ārstēšanas grupām.

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

<sup>e</sup> Pētnieciskais mērķa kritērijs (PFS2).

<sup>f</sup> Mediāna ir vienfaktoru statistisks aprēķins, kas nav koriģēts pēc datu cenvēšanas.

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

<sup>h</sup> Dati apkopoti 2013. gada 24. maijā.

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

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

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

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

PFS, PFS2, OS analīzē, kuras datus apkopoja 2013. gada aprīlī, un kurā novērošanas ilguma mediāna visiem dzīvajiem pētījuma dalībniekiem bija 62,4 mēneši, iegūtie rezultāti ir norādīti 10. tabulā.

#### 10. tabula. Vispārējo efektivitātes datu kopsavilkums

|                                                      | <b>MPR+R<br/>(N = 152)</b> | <b>MPR+p<br/>(N = 153)</b> | <b>MPp+p<br/>(N = 154)</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Pētnieka novērtētā PFS (mēneši)</b>               |                            |                            |                            |
| PFS ilguma mediāna <sup>a</sup> , mēneši<br>[95% TI] | 27,4<br>(21,3; 35,0)       | 14,3<br>(13,2; 15,7)       | 13,1<br>(12,0; 14,8)       |
| RA [95% TI]; p-vērtība                               |                            |                            |                            |
| MPR+R, salīdzinot ar MPp+p                           | 0,37 (0,27; 0,50); < 0,001 |                            |                            |
| MPR+R, salīdzinot ar MPR+p                           | 0,47 (0,35; 0,65); < 0,001 |                            |                            |

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

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; RA = riska attiecība; M = melfalāns NE = nav novērtējams;

OS = kopējā dzīvildze; p = placebo; P = prednizons;

PD = progresējoša slimība; PR = daļēja atbildes reakcija; R = lenalidomīds; SD = stabila slimība; VGPR = ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

<sup>a</sup> Mediāna pamatojas uz Kaplana-Meijera aprēķinu.

<sup>o</sup> PFS2 (pētnieciskais mērķa kritērijs) tika definēts visiem pacientiem (ITT) kā laiks no randomizācijas līdz 3. izvēles mielomas terapijas (AMT) uzsākšanai vai visu randomizēto pacientu nāvei.

#### *Pirmo reizi diagnosticētas multiplās mielomas atbalstoši pētījumi*

Atklāts, randomizēts daudzcentru 3. fāzes pētījums (ECOG E4A03) tika veikts 445 pacientiem ar pirmo reizi diagnosticētu multiplo mielomu; 222 pacienti tika randomizēti lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā, bet 223 pacienti tika randomizēti lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupā. Lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupā randomizētie pacienti dienā saņēma 25 mg lenalidomīda no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā un 40 mg deksametazona dienā pirmo četru 28 dienu ciklu 1.–4., 9.–12. un 17.–20. dienā. Lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā randomizētie pacienti dienā saņēma 25 mg lenalidomīda no 1. līdz 21. dienai katrā 28 dienu ciklā un mazas devas deksametazonu 40 mg dienā katra 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā. Lenalidomīda/mazas devas deksametazona grupā 20 pacienti (9,1%) vismaz vienu reizi pārtrauca devu lietošanu, salīdzinot ar 65 pacientiem (29,3%) lenalidomīda/standarta devu deksametazona grupā.

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

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

### Vismaz vienu reizi iepriekš ārstēta multiplā mieloma

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

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

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

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

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

Pagarinātas novērošanas efektivitātes analīzi veica pēc novērošanas perioda mediānas 130,7 nedēļas. 11. tabulā ir apkopoti novērošanas efektivitātes rezultāti, apvienoto MM-009 un MM-010 pētījumu datus.

Šajā apvienotajā pagarinātas novērošanas datu analīzē TTP mediāna pacientiem, kuri saņēma len/deks ( $n = 353$ ), bija 60,1 nedēļa (95% TI: 44,3; 73,1), salīdzinot ar 20,1 nedēļu (95% TI: 17,7; 20,3) pacientiem, kuri saņēma placebo/deks ( $n = 351$ ). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression free survival*) mediāna pacientiem, kuri saņēma len/deks, bija 48,1 nedēļa (95% TI: 36,4; 62,1), salīdzinot ar 20,0 nedēļām (95% TI: 16,1; 20,1) pacientiem, kuri saņēma placebo/deks. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 44,0 nedēļas (min.: 0,1; maks.: 254,9) len/deks lietotājiem un 23,1 nedēļa (min.: 0,3; maks.: 238,1) placebo/deks lietotājiem. Pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response* – CR), daļējas atbildes reakcijas (*partial response* – PR) un vispārējās atbildes reakcijas (CR+PR) rādītāji len/deks grupā joprojām bija nozīmīgi augstāki nekā placebo/deks grupā abos pētījumos. Apkopojot abu pētījumu pagarinātas novērošanas datus, kopējās dzīvildze mediāna pacientiem, kuri saņēma len/deks, bija 164,3 nedēļas (95% TI: 145,1; 192,6), salīdzinot ar 136,4 nedēļām (95% TI: 113,1; 161,7) pacientiem, kuri saņēma placebo/deks. Neskatoties uz faktu, ka 170 no 351 pacienta, kas sākotnēji bija randomizēti placebo/deks grupā, slimībai progresējot vai pēc pētījuma dubultaklā principa atcelšanas saņēma lenalidomīdu, abu pētījumu datu kopējās dzīvildzes analīze liecināja par statistiski nozīmīgu dzīvildzes priekšrocību len/deks grupā, salīdzinot ar placebo/deks grupu (RA = 0,833; 95% TI = [0,687; 1,009],  $p = 0,045$ ).

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

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

<sup>a</sup> divpusējais *log rank* tests, kas salīdzina abu terapijas grupu dzīvildzes līknes.

<sup>b</sup> divpusējais secības koriģētais hī kvadrāta tests.

### Mielodisplastiskie sindromi

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

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

MDS-004, kurā 205 pacienti tikai vienādi randomizēti, lai saņemtu lenalidomīda 10 mg devu, 5 mg devu vai placebo, primārajā efektivitātes analīzē salīdzināja no transfūzijas neatkarīgas atbildes reakcijas rādītājus 10 mg un 5 mg lenalidomīda grupās ar placebo grupu (dubultaklajā posmā no 16. līdz 52. nedēļai un atklātajā posmā kopā līdz 156 nedēļām). Pacientiem, kuriem pēc 16 nedēļām nebija vismaz nelielas eritroīdas atbildes reakcijas pazīmes, ārstēšana bija jāpārtrauc. Pacienti, kam bija vismaz nelielas eritroīdas atbildes reakcijas pazīmes, terapiju varēja turpināt, līdz eritroīdu līmenis atjaunotās, līdz slimība progresēja vai toksicitāte kļuva nepieņemama. Pacienti, kas sākumā saņēma placebo vai 5 mg lenalidomīda devu un kuriem pēc 16 nedēļu ilgās ārstēšanas nebija vismaz nelielas eritroīdas atbildes reakcijas, drīkstēja pāriet no placebo lietošanas uz lenalidomīda 5 mg devu vai turpināt ārstēšanu ar lielāku lenalidomīda devu (5 mg līdz 10 mg).

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

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

| Mērķa kritērijs                                        | MDS-004<br>N = 205           |                              |                    | MDS-003<br>N = 148 |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                        | 10 mg <sup>†</sup><br>N = 69 | 5 mg <sup>††</sup><br>N = 69 | Placebo*<br>N = 67 | 10 mg<br>N = 148   |
| Transfūzijas neatkarība<br>(≥ 182 dienas) <sup>#</sup> | 38 (55,1%)                   | 24 (34,8%)                   | 4 (6,0%)           | 86 (58,1%)         |

| Mērķa kritērijs                                            | MDS-004<br>N = 205           |                              |                    | MDS-003<br>N = 148 |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                            | 10 mg <sup>†</sup><br>N = 69 | 5 mg <sup>††</sup><br>N = 69 | Placebo*<br>N = 67 | 10 mg<br>N = 148   |
| Transfūzijas neatkarība<br>(≥ 56 dienas) <sup>#</sup>      | 42 (60,9%)                   | 33 (47,8%)                   | 5 (7,5%)           | 97 (65,5%)         |
| Mediānais laiks līdz transfūzijas<br>neatkarībai (nedēļas) | 4,6                          | 4,1                          | 0,3                | 4,1                |
| Mediānais transfūzijas<br>neatkarības ilgums (nedēļas)     | NS <sup>∞</sup>              | NS                           | NS                 | 114,4              |
| Mediānais Hgb pieaugums, g/dl                              | 6,4                          | 5,3                          | 2,6                | 5,6                |

<sup>†</sup> Pacienti, kurus ārstēja ar lenalidomīda 10 mg devu 21 dienu 28 dienu ciklos.

<sup>††</sup> Pacienti, kurus ārstēja ar lenalidomīda 5 mg devu 28 dienas 28 dienu ciklos.

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

<sup>#</sup> Saistīts ar Hgb pieaugumu par ≥ 1 g/dl.

<sup>∞</sup> Nav sasniegts (t. i., netika sasniegta mediānā vērtība).

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

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

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

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

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

#### Mantijas šūnu limfoma

Lenalidomīda efektivitāte un drošums pacientiem ar mantijas šūnu limfomu tika vērtēts 2. fāzes, daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā, salīdzinot ar pētnieka izvēlētu vienu līdzekli pacientiem, kuri bija refraktāri pret savu pēdējo shēmu vai kuriem bija viens līdz trīs recidīvi (pētījums MCL-002).

Tika iesaistīti vismaz 18 gadus veci pacienti ar histoloģiski apstiprinātu mantijas šūnu limfomu un DT izmeklējumā novērtējamu slimību. Pacienti bija jābūt iepriekš adekvāti ārstētiem pēc vismaz vienas kombinētas ķīmijterapijas shēmas. Turklāt pacienti iekļaušanas brīdī pētījumā nevarēja būt piemēroti intensīvai ķīmijterapijai un/vai transplantācijai. Pacienti attiecībā 2:1 tika randomizēti lenalidomīda vai kontroles grupā. Pētnieka izvēle par ārstēšanu notika pirms randomizācijas, un tā bija hlorambucils, citarabīns, rituksimabs, fludarabīns vai gemcitabīns monoterapijā.

Lenalidomīds pirmo 21 dienu (D1 līdz D21) tika lietots iekšķīgi 25 mg vienu reizi dienā atkārtotos

28 dienu ciklos līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti ar vidēji smagu nieru mazspēju bija jāsaņem mazāka lenalidomīda deva, 10 mg dienā, pēc tādas pašas shēmas.

Lenalidomīda grupas un kontroles grupas sākotnējais demogrāfiskais raksturojums bija salīdzināms. Abu pacientu grupu mediānais vecums bija 68,5 gadi ar salīdzināmu vīriešu un sieviešu attiecību. ECOG veiktspējas statuss bija salīdzināms abām grupām, tāpat kā iepriekšējo terapiju skaits.

Pētījuma MCL-0002 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS).

Efektivitātes rezultātus terapijai paredzēto (ITT) pacientu grupā izvērtēja neatkarīga revīzijas komisija (Independent Review Committee – IRC), un tie apkopoti 13. tabulā zemāk.

### 13. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums – pētījums MCL-002, ārstēšanai paredzēto pacientu grupa

|                                                                          | Lenalidomīda grupa<br>N = 170 | Kontroles grupa<br>N = 84           |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>PFS</b>                                                               |                               |                                     |
| <b>PFS mediāna<sup>a</sup> [95% TI]<sup>b</sup> (nedēļas)</b>            | 37,6 [24,0, 52,6]             | 22,7 [15,9, 30,1]                   |
| <b>Secīgā HR [95% TI]<sup>c</sup></b>                                    | 0,61 [0,44, 0,84]             |                                     |
| <b>Secīgais log-rank tests, p-vērtība<sup>e</sup></b>                    | 0,004                         |                                     |
| <b>Atbildes reakcija<sup>a</sup>, n (%) Pilna atbildes reakcija</b>      | 8 (4,7)                       | 0 (0,0)                             |
| <b>Daļēja atbildes reakcija (PR)</b>                                     | 60 (35,3)                     | 9 (10,7)                            |
| <b>Stabila slimība (SD)<sup>b</sup></b>                                  | 50 (29,4)                     | 44 (52,4)                           |
| <b>Progresējoša slimība (PD)</b>                                         | 34 (20,0)                     | 26 (31,0)                           |
| <b>Nav veikts/trūkst</b>                                                 | 18 (10,6)                     | 5 (6,0)                             |
| <b>ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% TI]<sup>c</sup></b>                     | 68 (40,0) [32,58, 47,78]      | 9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02, 19,37] |
| <b>p-vērtība<sup>e</sup></b>                                             | < 0.001                       |                                     |
| <b>CRR (CR, CRu), n (%) [95% TI]<sup>c</sup></b>                         | 8 (4,7) [2,05, 9,06]          | 0 (0,0) [95,70, 100,00]             |
| <b>p-vērtība<sup>e</sup></b>                                             | 0,043                         |                                     |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums, mediāna<sup>a</sup> [95% TI] (nedēļas)</b> | 69,6 [41,1, 86,7]             | 45,1 [36,3, 80,9]                   |
| <b>Kopējā dzīvildze</b>                                                  |                               |                                     |
| <b>HR [95% TI]<sup>c</sup></b>                                           | 0,89 [0,62, 1,28]             |                                     |
| <b>Long-rank tests, p-vērtība</b>                                        | 0,520                         |                                     |

TI = ticamības intervāls; CRR = pilnas atbildes reakcijas rādītājs; CR = pilna atbildes reakcija; CRu = neapstiprināta pilna atbildes reakcija; DMC = Data Monitoring Committee (Datu uzraudzības komiteja); ITT = terapijai paredzēts; HR = riska attiecība; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (Mantijas šūnu limfomas starptautiskais prognozes indekss); NA = nav piemērojams; ORR = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; PD = progresējoša slimība; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR = daļēja atbildes reakcija; SCT = cilmes šūnu transplantācija; SD = stabila slimība; SE = standarta kļūda.

<sup>a</sup> Mediānas pamatā bija KM aprēķins.

<sup>b</sup> Diapazons tika aprēķināts kā 95% TI ap dzīvildzes laika mediānu.

<sup>c</sup> Vidējā vērtība un mediāna ir vienfaktora statistikas aprēķini, kas nav koriģēti pēc datu cenzēšanas.

<sup>d</sup> Stratifikācijas mainīgie ietvēra laiku no diagnozes līdz pirmajai devai (< 3 gadi un ≥ 3 gadi), laiku no pēdējās iepriekšējās sistēmiskās pretlimfomas terapijas līdz pirmajai devai (< 6 mēneši un ≥ 6 mēneši), iepriekšēju SCT (jā vai nē) un sākuma stāvokļa MIPI (zems, vidējs un augsts risks).

<sup>e</sup> Secīgā testa pamatā bija log-rank testa statistikas svērtais vidējais aritmētiskais, izmantojot nestraficētu log-rank testu parauga izmēra palielināšanai un nestratificētu log-rank testu primārajai analīzei. Svērtās vērtības pamatotas ar novērotiem notikumiem DMC trešās tikšanās reizē un atšķirībām starp novērotajiem un paredzētajiem notikumiem primārās analīzes laikā. Ir norādīta attiecīgā secīgā HR un atbilstošais 95% TI.

Pētījumā MCL-002 ITT pacientu grupā 20 nedēļu laikā bija kopumā neapšaubāmi biežāki nāves gadījumi lenalidomīda grupā 22/170 (13%), salīdzinot ar 6/84 (7%) kontroles grupā. Pacienti ar augstu audzēju slogu attiecīgie skaitļi bija 16/81 (20%) un 2/28 (7%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Folikulāra limfoma

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

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

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

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

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

Vispārējās populācijas, ieskaitot FL un MZL, rezultāti liecināja, ka pēc novērošanas laika mediānas 28,3 mēneši pētījumā sasniedza primāro mērķa kritēriju PFS ar riska attiecību (RA) (95% ticamības intervāls [TI]) 0,45 (0,33; 0,61), *p* vērtība < 0,0001. Efektivitātes rezultāti folikulāras limfomas populācijā ir apkopoti 14. tabulā.

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

|                                                                                                                | FL<br>(N = 295)                          |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                | Lenalidomīds un rituksimabs<br>(N = 147) | Placebo un rituksimabs<br>(N = 148) |
| <b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) (EMA cenzēšanas noteikumi)</b>                                   |                                          |                                     |
| PFS mediāna <sup>a</sup> (95% TI) (mēneši)                                                                     | 39,4<br>(25,1; NE)                       | 13,8<br>(11,2; 16,0)                |
| RA [95% TI]                                                                                                    | 0,40 (0,29, 0,55) <sup>b</sup>           |                                     |
| p-vērtība                                                                                                      | < 0,0001 <sup>c</sup>                    |                                     |
| <b>Objektīvā atbildes reakcija<sup>d</sup><br/>(CR +PR), n (%)</b><br>(IRC, 2007 IWGRC)<br>95% TI <sup>e</sup> | 118 (80,3)<br>(72,9; 86,4)               | 82 (55,4)<br>(47,0; 63,6)           |
| <b>Pilna atbildes reakcija<sup>d</sup>, n (%)</b><br>(IRC, 2007 IWGRC)<br>95% TI <sup>f</sup>                  | 51 (34,7)<br>(27,0; 43,0)                | 29 (19,6)<br>(13,5; 26,9)           |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums<sup>d</sup><br/>(mediāna) (mēneši)</b><br>95% TI <sup>f</sup>                     | 36,6<br>(24,9; NE)                       | 15,5<br>(11,2; 25,0)                |
| <b>Kopējā dzīvildze<sup>d,e</sup> (OS)</b>                                                                     |                                          |                                     |
| OS rādītājs pēc 5 gadiem, n (%)                                                                                | 126 (85,9)                               | 114 (77,0)                          |
| 95% TI                                                                                                         | (78,6; 90,9)                             | (68,9; 83,3)                        |
| RA [95% TI]                                                                                                    | 0,49 (0,28; 0,85) <sup>b</sup>           |                                     |
| <b>Novērošana</b>                                                                                              |                                          |                                     |
| Mediānais novērošanas ilgums<br>(min. maks.) (mēneši)                                                          | 67,81<br>(0,5; 89,3)                     | 65,72<br>(0,6; 90,9)                |

<sup>a</sup> Mediāna aprēķināta, izmantojot Kaplana–Meijera metodi.

<sup>b</sup> Riska attiecība un tās ticamības intervāls tika aprēķināts pēc nestratificētā Koksas proporcionālā riska modeļa.

<sup>c</sup> P vērtība no *log-rank* testa.

<sup>d</sup> Sekundārais un pētnieciskais mērķa kritērijs nav kontrolēts ar  $\alpha$ .

<sup>e</sup> Ar novērošanas laika mediānu 66,14 mēneši R<sup>2</sup> grupā bija 19 nāves gadījumi un kontroles grupā – 38 nāves gadījumi.

<sup>f</sup> Precīzs ticamības intervāls binomināla sadalījuma gadījumā.

#### Folikulāra limfoma pacientiem, kuri ir refraktāri pret rituksimabu

##### MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Kopumā 232 pacienti, kuri bija vismaz 18 gadus veci ar histoloģiski pierādītu FL (1., 2., 3.a pakāpes vai MZL) atbilstoši pētnieka vai vietēja patologa novērtējumam, tika iesaistīti pētījuma sākotnējās terapijas periodā ar 12 lenalidomīda kopā ar rituksimabu cikliem. Pacienti, kuriem sākotnējās terapijas beigās tika panākta CR/CRu, PR vai SD, tika randomizēti iekļaušanai uzturošās terapijas periodā. Visiem iekļautajiem pacientiem bija jābūt iepriekš ārstētiem ar vismaz vienu sistēmisku limfomas terapiju. Atšķirībā no pētījuma NHL-007 pētījumā NHL-008 tika iekļauti pacienti, kuri bija refraktāri pret rituksimabu (nav reakcijas vai recidīvs 6 mēnešus pēc rituksimaba terapijas vai kuri bija divkārtši refraktāri pret rituksimabu un ķīmijterapiju).

Indukcijas terapijas perioda laikā 20 mg lenalidomīda lietoja vienu reizi dienā atkārtotu 28 dienu ciklu 1.–21. dienā līdz 12 ciklu periodā vai līdz nepieņemamai toksicitātei, vai līdz tika atsaukta pacienta piekrišana, vai slimība progresēja. Rituksimaba deva bija 375 mg/m<sup>2</sup> katru nedēļu 1. ciklā (1., 8., 15. un 22. dienā), kā arī katra 28 dienu cikla 1. dienā (3., 5., 7., 9. un 11. ciklā) līdz pat 12 ciklu periodā. Visi rituksimaba devas aprēķini pamatojās uz pacienta ķermeņa virsmas laukumu (ĶVL), izmantojot pacienta faktisko ķermeņa masu.

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

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

|                                                                           | Visi pacienti                |                                                    |                                                     | FL pacienti                  |                                                    |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                           | Kopā<br>N = 187 <sup>a</sup> | Refraktāri<br>pret<br>rituksimabu:<br>jā<br>N = 77 | Refraktāri<br>pret<br>rituksimabu:<br>nē<br>N = 110 | Kopā<br>N = 148              | Refraktāri<br>pret<br>rituksimabu:<br>jā<br>N = 60 | Refraktāri<br>pret<br>rituksimabu:<br>nē<br>N = 88 |
| ORR, n (%)<br>(CR + CRu + PR)                                             | 127 (67,9)                   | 45 (58,4)                                          | 82 (75,2)                                           | 104 (70,3)                   | 35 (58,3)                                          | 69 (79,3)                                          |
| CRR, n (%)<br>(CR + Cru)                                                  | 79 (42,2)                    | 27 (35,1)                                          | 52 (47,7)                                           | 62 (41,9)                    | 20 (33,3)                                          | 42 (48,3)                                          |
| <b>Pacientu ar atbildes<br/>reakciju skaits</b>                           | <b>N = 127</b>               | <b>N = 45</b>                                      | <b>N = 82</b>                                       | <b>N = 104</b>               | <b>N = 35</b>                                      | <b>N = 69</b>                                      |
| <b>Pacientu % ar DoR<sup>b</sup><br/>≥ 6 mēneši (95% TI)<sup>c</sup></b>  | <b>93,0<br/>(85,1; 96,8)</b> | <b>90,4<br/>(73,0; 96,8)</b>                       | <b>94,5<br/>(83,9; 98,2)</b>                        | <b>94,3<br/>(85,5; 97,9)</b> | <b>96,0<br/>(74,8; 99,4)</b>                       | <b>93,5<br/>(81,0; 97,9)</b>                       |
| <b>Pacientu % ar DoR<sup>b</sup><br/>≥ 12 mēneši (95% TI)<sup>c</sup></b> | <b>79,1<br/>(67,4; 87,0)</b> | <b>73,3<br/>(51,2; 86,6)</b>                       | <b>82,4<br/>(67,5; 90,9)</b>                        | <b>79,5<br/>(65,5; 88,3)</b> | <b>73,9<br/>(43,0; 89,8)</b>                       | <b>81,7<br/>(64,8; 91,0)</b>                       |

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

<sup>a</sup> Šajā pētījumā primārā analīzes populācija ir indukcijas efektivitātes novērtēšanas (*induction efficacy evaluable* – IEE) populācija.

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

<sup>c</sup> Statistiskie rādītāji iegūti, izmantojot Kaplana–Meijera metodi. 95% TI pamatojas uz Grīnvuda (*Greenwood*) formulu.

Piezīmes. analizēti tikai pacienti, kuri sasnieguši PR vai labāku rezultātu pēc indukcijas perioda pirmās devas datuma, pirms jebkādas uzturošās terapijas perioda un jebkuras turpmākas limfomas terapijas indukcijas periodā. Procentuālais īpatsvars pamatojas uz pacientu, kuriem bija atbildes reakcija, kopējo skaitu.

## Pediatriskā populācija

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

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

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

## Uzsūkšanās

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

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

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

### Izkliede

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

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

### Biotransformācija un eliminācija

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

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

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

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

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

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

### Gados vecāki cilvēki

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

### Nieru darbības traucējumi

Lenalidomīda farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas radušies ne ar ļaundabīgu slimību saistīta stāvokļa dēļ. Šajā pētījumā nieru darbības klasificēšanai izmantoja divas

metodes: urīna kreatinīna klīrensu, kas tika mērīts 24 stundu laikā un kreatinīna klīrensa aprēķināšanu pēc Kokrofta-Golta formulas. Iegūtie rezultāti liecina, ka pavājinoties nieru darbībai ( $< 50$  ml/min), kopējais lenalidomīda klīrenss samazinās proporcionāli, izraisot AUC palielināšanos. Pētāmām personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālās stadijas nieru slimību AUC palielinājās attiecīgi apmēram 2,5, 4 un 5 reizes, salīdzinot ar grupu, kurā ietilpa personas ar normālu nieru darbību un personas ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Lenalidomīda eliminācijas pusperiods pagarinājās no aptuveni 3,5 stundām pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $> 50$  ml/min līdz vairāk nekā 9 stundām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem  $< 50$  ml/min. Tomēr nieru darbības traucējumi neizmainīja lenalidomīda uzsūkšanos pēc iekšķīgas lietošanas.  $C_{max}$  bija līdzīga veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Apmēram 30% zāļu no organisma tika izvadīti vienā 4 stundu ilgā dialīzes seansā. Ieteicamā devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir aprakstīta 4.2. apakšpunktā.

### Aknu darbības traucējumi

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

### Citi būtiski faktori

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka pieaugušiem pacientiem ķermeņa masai ( $33\text{--}135$  kg), dzimumam, rasei un hematoloģiskās ļaundabīgās slimības veidam (MM, MDS vai MŠL) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lenalidomīda klīrensu.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas saturs

Kukurūzas ciete, preželatinēta  
Celuloze, mikrokristāliskā  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Silīcija dioksīds, koloidālais bezūdens  
Nātrija stearilfumarāts

#### Kapsulas apvalks

##### Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas un Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Titāna dioksīds (E171)  
Želatīns  
Indigokarmīns (E132)

##### Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Melns dzelzs oksīds (E172)  
Titāna dioksīds (E171)  
Želatīns

##### Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Melns dzelzs oksīds (E172)  
Titāna dioksīds (E171)  
Indigokarmīns (E132)  
Želatīns

##### Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas

Titāna dioksīds (E171)  
Želatīns

#### Drukšanas tinte

Šellaka  
Propilēnglikols (E1520)

##### Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas

Melns dzelzs oksīds (E172)  
Kālija hidroksīds

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas  
Melnais dzelzs oksīds (E172)  
Simetikons

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas,  
Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas,  
Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas

PVH / PHTFE / alumīnija folijas blisteriepakojumi, kas katrs satur 7 cietās kapsulas.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide  
Mylan 7,5 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan  
15 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas, Lenalidomide Mylan 25 mg cietās  
kapsulas,

Perforēti dozējamu vienību PVH/PHTFE/alumīnija folijas blisteriepakojumi, kas katrs satur  $7 \times 1$  cieta kapsulu.

PVH/PHTFE/alumīnija folijas blisteriepakojumi, kas katrs satur 21 cieta kapsulu.

Perforēti dozējamu vienību PVH/PHTFE/alumīnija folijas blisteriepakojumi, kas katrs satur  $21 \times 1$  cieta kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

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

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

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

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/001  
EU/1/20/1490/002  
EU/1/20/1490/003  
EU/1/20/1490/004  
EU/1/20/1490/005  
EU/1/20/1490/006  
EU/1/20/1490/007  
EU/1/20/1490/008  
EU/1/20/1490/009  
EU/1/20/1490/010  
EU/1/20/1490/011  
EU/1/20/1490/012  
EU/1/20/1490/013  
EU/1/20/1490/014  
EU/1/20/1490/015  
EU/1/20/1490/016  
EU/1/20/1490/017  
EU/1/20/1490/018  
EU/1/20/1490/019  
EU/1/20/1490/020  
EU/1/20/1490/021  
EU/1/20/1490/022  
EU/1/20/1490/023  
EU/1/20/1490/024  
EU/1/20/1490/025  
EU/1/20/1490/026

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 18. decembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Hungary Kft, Ungārija  
Mylan utca 1, Komárom, 2900, Ungārija

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Vācija

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

### • **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### • **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

1. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetentajām institūcijām par kontrolētas piekļuves programmas detaļām un valstī jāievieš šāda programma, lai nodrošinātu, ka:

- pirms zāļu parakstīšanas (attiecīgajā gadījumā un saskaņojot ar valsts kompetento institūciju) visi veselības aprūpes speciālisti, kuri paredz parakstīt (un izsniegt) Lenalidomide Mylan, tiek nodrošināti ar izglītojošu materiālu komplektu veselības aprūpes speciālistam, kas satur:
  - o izglītojošu brošūru veselības aprūpes speciālistam;
  - o izglītojošas brošūras pacientiem;
  - o pacienta karti;

- riska apzināšanas veidlapas;
  - informāciju par to, kur atrodama zāļu apraksta jaunākā versija.
- 2. RAĪ ir jāievieš grūtniecības nepieļaušanas programma (GNP) katrā dalībvalstī. Sīkāka informācija par GNP ir jāaskaņo ar valsts kompetentajām institūcijām katrā dalībvalstī pirms zāļu laišanas tirgū.
- 3. RAĪ ir jāvienojas par izglītojošā materiālu komplekta veselības aprūpes speciālistam saturu ar valsts kompetento institūciju katrā dalībvalstī pirms zāļu laišanas tirgū un jānodrošina, lai materiāli saturētu turpmāk aprakstītos pamatelementus.
- 4. RAĪ ir jāvienojas par kontrolētas piekļuves programmas ieviešanu katrā dalībvalstī.

### **Iekļaujamie pamatelementi**

#### **Izglītojošo materiālu komplekts veselības aprūpes speciālistam**

Izglītojošo materiālu komplektam veselības aprūpes speciālistam jāsaturs šādi elementi:

#### **Izglītojošā brošūra veselības aprūpes speciālistam**

- īss lenalidomīda apraksts,
- maksimālais parakstītās ārstēšanas ilgums:
  - 4 nedēļas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu,
  - 12 nedēļas vīriešiem un sievietēm bez reproduktīvā potenciāla,
- nepieciešamība novērst iedarbību uz augli, jo lenalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem,
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem un aprūpētājiem par rīkošanos ar Lenalidomide Mylan blisteri vai kapsulu,
- veselības aprūpes speciālista, kurš plāno parakstīt vai izsniegt Lenalidomide Mylan, pienākumi:
  - visaptverošas konsultācijas un norādījumu pacientiem nepieciešamība,
  - pārliecināties, ka pacienti ir spējīgi ievērot Lenalidomide Mylan drošas lietošanas prasības,
  - nepieciešamība izsniegt pacientiem atbilstošu izglītojošo pacienta brošūru, pacienta karti un/vai līdzvērtīgu līdzekli.
- Drošuma ieteikumi attiecībā uz visiem pacientiem
  - audzēja uzliesmojuma reakcijas riska apraksts MŠL un FL slimniekiem,
  - slimības progresēšanas līdz AML riska apraksts MDS pacientiem, ietverot klīniskajos pētījumos konstatētos sastopamības rādītājus,
  - SPM riska apraksts,
  - valsts vietējie īpašie pasākumi lenalidomīda parakstīšanai,
  - norādījums, ka ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam,
  - norādījums, ka ārstēšanās laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Lenalidomide Mylan beigām pacienti nedrīkst būt asins donori.
- GNP apraksts un pacientu klasifikācija pēc dzimuma un reproduktīvā potenciāla
  - GNP īstenošanas algoritms,
  - sieviešu ar reproduktīvo potenciālu (SRP) noteikšana un parakstītāja rīcība šaubu gadījumā,
- Drošuma ieteikumi sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
  - nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli,
  - GNP apraksts,
  - efektīvas kontracepcijas nepieciešamība (pat ja sievietei ir amenoreja) un efektīvas kontracepcijas noteikšana,
  - mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
    - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, ka viņa lieto lenalidomīdu,
    - ārstam, kas paraksta lenalidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi,
  - grūtniecības testu režīms:
    - piemērotu testu ieteikums;
    - pirms ārstēšanas uzsākšanas;
    - pamatojoties uz kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā;
    - pēc ārstēšanas beigām.

- nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Mylan lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību.
- nepieciešamība nekavējoties paziņot ārstējošajam ārstam aizdomu gadījumā par grūtniecību.
- Drošuma ieteikumi vīriešiem
  - nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli,
  - nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim ir veikta vazektomija):
    - ārstēšanas ar Lenalidomide Mylan laikā;
    - vismaz 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.
  - vīrieši nedrīkst būt sēklas un spermas donori ārstēšanas laikā (arī devas lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc Lenalidomide Mylan lietošanas pārtraukšanas,
  - ja Lenalidomide Mylan lietošanas laikā vai neilgi pēc Lenalidomide Mylan lietošanas beigām viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam.
- Prasības grūtniecības gadījumā
  - norādījumi nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Mylan lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību, ja paciente ir sieviete,
  - nepieciešamība nosūtīt pacienti pie ārsta, kas ir specializējies vai pieredzējis teratoloģijā un tās diagnostikā, pārbaudei un konsultācijai,
  - vietējā kontaktinformācija, lai nekavējoties paziņotu, ja ir aizdomas par grūtniecību.
- Vietējā kontaktinformācija ziņojumiem par nevēlamajām blakusparādībām.

#### Izglītojošās brošūras pacientiem

Jābūt 3 veidu izglītojošajām brošūrām pacientiem:

- brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu un viņu partneriem,
- brošūra pacientēm bez reproduktīvā potenciāla,
- brošūra vīriešu dzimuma pacientiem.

Visām izglītojošajām brošūrām pacientiem jāsaturs šādi elementi:

- informācija, ka lenalidomīds ir teratogēns dzīvniekiem un ka paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem,
- pacienta kartes apraksts un tās nepieciešamība,
- norādījumi par rīkošanos ar Lenalidomide Mylan pacientiem, aprūpētājiem un ģimenes locekļiem,
- valsts vai citi piemērojami īpaši pasākumi izsniedzamā Lenalidomide Mylan parakstīšanai,
- norādījums, ka pacients nedrīkst nodot Lenalidomide Mylan citai personai,
- norādījums, ka ārstēšanās laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Lenalidomide Mylan beigām pacienti nedrīkst būt asins donori,
- norādījums, ka pacientam jāizstāsta ārstam par visām nevēlamajām blakusparādībām,
- norādījums, ka ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod farmaceitam.

Atbilstošajā brošūrā jāsniedz arī tālāk norādītā informācija:

#### Brošūra pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli,
- GNP apraksts,
- efektīvas kontracepcijas nepieciešamība un efektīvas kontracepcijas noteikšana,
- mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
  - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, ka viņa lieto lenalidomīdu,
  - ārstam, kas paraksta lenalidomīdu, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi,
- grūtniecības testu režīms:
  - pirms ārstēšanas uzsākšanas;
  - ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) vismaz ik pēc 4 nedēļām, izņemot gadījumus, kad ir apstiprināta olvadu sterilizācija;

- pēc ārstēšanas beigām.
- nepieciešamība nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Mylan lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību,
- nepieciešamība nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību.

#### Brošūra vīriešu dzimuma pacientiem

- nepieciešamība izvairīties no iedarbības uz augli,
- nepieciešamība lietot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai SRP un nelieto efektīvu kontracepciju (pat gadījumos, ja vīrietim ir veikta vazektomija):
  - ārstēšanas ar Lenalidomide Mylan laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus);
  - 7 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.
- ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to ir nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam,
- viņš nedrīkst būt sēklas un spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Lenalidomide Mylan beigām.

#### Pacienta karte vai līdzvērtīgs līdzeklis

Pacienta kartei ir jāsaturs šādi elementi:

- apstiprinājums, ka ir veiktas atbilstošas konsultācijas,
- dokumentācija par reproduktīvā potenciāla statusu,
- atzīmes lauciņš (vai kas līdzīgs), ko ārsts atzīmē, lai apstiprinātu, ka pacients izmanto efektīvu kontracepcijas metodi (ja sieviete reproduktīvā vecumā),
- grūtniecības testu datumu un rezultāti.

#### Riska apzināšanas veidlapas

Jābūt 3 veidu riska apzināšanas veidlapām:

- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu;
- sievietēm bez reproduktīvā potenciāla;
- vīriešu dzimuma pacientiem.

Visu pacientu riska apzināšanas veidlapā jāiekļauj informācija, ka pacients ir pilnībā informēts par šādiem aspektiem:

- brīdinājums par teratogenitāti,
- pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti saņem atbilstošu konsultāciju,
- pacienta izpratnes apliecinājums, ka pacienti saprot lenalidomīda lietošanas risku un GNP pasākumus,
- konsultācijas datums,
- pacienta dati, paraksts un datums,
- zāļu parakstītāja vārds, paraksts un datums,
- šī dokumenta mērķis, t.i., kā noteikts GNP: "Riska izpratnes veidlapas mērķis ir aizsargāt pacientus un visus iespējamus embrijus, nodrošinot, ka pacienti ir pilnībā informēti un izprot teratogenitātes risku un citas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar lenalidomīda lietošanu. Tas nav līgums un neatbrīvo nevienu no viņa/viņas pienākumiem attiecībā uz drošu zāļu lietošanu un iedarbības novēršanu uz gaidāmo bērnu.

Riska apzināšanas veidlapā pacientēm ar reproduktīvo potenciālu jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
  - nepieciešamību izvairīties no iedarbības uz augli,
  - ja sieviete ir stāvoklī vai plāno grūtniecību, viņa nedrīkst lietot lenalidomīdu,
  - viņa izprot nepieciešamību izvairīties no lenalidomīda lietošanas grūtniecības laikā un izmantot efektīvu kontracepciju, lietojot to bez pārtraukuma vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, visu ārstēšanās laiku un vismaz 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām,
  - mainot kontracepcijas metodi vai pārtraucot tās lietošanu, viņai jāpaziņo:
    - ārstam, kas paraksta kontraceptīvu līdzekli, ka viņa lieto Lenalidomide Mylan,
    - ārstam, kas paraksta Lenalidomide Mylan, ka viņa ir pārtraukusi kontracepcijas lietošanu vai mainījusi tās metodi,

- grūtniecības testu nepieciešamību, piem., pirms ārstēšanas, vismaz ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas,
- nepieciešamību nekavējoties pārtraukt Lenalidomide Mylan lietošanu aizdomu gadījumā par grūtniecību,
- nepieciešamību nekavējoties sazināties ar ārstējošo ārstu aizdomu gadījumā par grūtniecību,
- aizliegumu dot zāles citai personai,
- aizliegumu ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Lenalidomide Mylan beigām būt par asins donoru,
- nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

Riska apzināšanas veidlapā pacientēm bez reproduktīvā potenciāla jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
  - aizliegumu dot zāles citai personai,
  - aizliegumu ārstēšanas laikā (arī devu lietošanas pārtraukumos) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanās ar Lenalidomide Mylan beigām būt par asins donoru,
  - nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

Riska apzināšanas veidlapā vīriešu dzimuma pacientiem jāiekļauj:

- Apstiprinājums, ka ārsts ir apspriedis sekojošo:
  - nepieciešamību izvairīties no iedarbības uz augli,
  - lenalidomīds ir konstatēts sēklā, tāpēc ir nepieciešams izmantot prezervatīvus, ja dzimumattiecību partnere ir grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu un nelieto efektīvu kontracepciju (pat, ja vīrietim veikta vazektomija),
  - ja viņa partnerei iestājas grūtniecība, viņam par to nekavējoties jāpaziņo savam ārstējošajam ārstam un vienmēr jāizmanto prezervatīvs,
  - aizliegumu dot zāles citai personai,
  - viņš nedrīkst būt asins vai spermas donors ārstēšanas laikā (ietverot devu lietošanas pārtraukumus) un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas ar Lenalidomide Mylan beigām;
  - nepieciešamību ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas atdot farmaceitam.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 2,5 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas  
7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/001 7 kapsulas  
EU/1/20/1490/002 21 kapsula  
EU/1/20/1490/003 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/019 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 5 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/004 21 kapsula  
EU/1/20/1490/005 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/020 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 7,5 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas  
7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/006 7 kapsulas  
EU/1/20/1490/007 21 kapsula  
EU/1/20/1490/008 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/021 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 10 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 kapsulas  
7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/009 21 kapsula  
EU/1/20/1490/010 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/022 7 kapsulas  
EU/1/20/1490/023 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 15 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/011 21 kapsula  
EU/1/20/1490/012 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/024 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 20 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas  
7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/013 7 kapsulas  
EU/1/20/1490/014 21 kapsula  
EU/1/20/1490/015 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/025 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas  
*lenalidomidum*

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

Katra kapsula satur 25 mg lenalidomīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas  
7 x 1 cietā kapsula  
21 cietā kapsula  
21 x 1 cietā kapsula

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1490/016 7 kapsulas  
EU/1/20/1490/017 21 kapsula  
EU/1/20/1490/018 21 x 1 kapsula (dozējamu vienību)  
EU/1/20/1490/026 7 x 1 kapsula (dozējamu vienību)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsulas  
*lenalidomidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Iekšķīgai lietošanai

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas**  
**Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas**  
**Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas**  
**Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas**  
**Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas**  
**Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas**  
**Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas**

*lenalidomidum*

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

### **1. Kas ir Lenalidomide Mylan un kādam nolūkam to lieto**

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

Lenalidomide Mylan lieto, lai ārstētu pieaugušos ar:

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

#### **Multiplā mieloma**

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

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

Pirmo reizi diagnosticēta multiplā mieloma – pacientiem, kam veikta kaulu smadzeņu transplantācija  
Lenalidomide Mylan tiek lietots atsevišķi kā uzturošā terapija pēc tam, kad pacienti ir pietiekami atveseļojušies pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

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

Lenalidomide Mylan lieto kopā ar citām zālēm. Piemēram, šādām:

- ķīmijterapijas zālēm, ko sauc par bortezomibu;
- pretiekaisuma zālēm, ko sauc par deksametazonu;
- ķīmijterapijas zālēm, ko sauc par melfalānu, un
- imūno sistēmu nomācošām zālēm, ko sauc par prednizonu.

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

Ja Jūs esat 75 gadus vecs vai vecāks vai Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, ārsts Jūs rūpīgi izmeklēs pirms terapijas uzsākšanas.

Multiplā mieloma – pacientiem, kuriem ir bijusi iepriekšēja ārstēšana

Lenalidomide Mylan lieto kopā ar pretiekaisuma zālēm deksametazonu.

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

**Mielodisplastiskie sindromi (MDS)**

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

Lenalidomide Mylan lieto vienu pašu, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem diagnosticēti MDS, ja ir spēkā viss turpmāk norādītais:

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

Lenalidomide Mylan var palielināt veselu sarkano asins šūnu skaitu, ko saražo organisms, samazinot patoloģisko šūnu skaitu:

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

**Mantijas šūnu limfoma (MŠL)**

MŠL ir imūnsistēmas daļas (limfātisko audu) vēzis. Tas skar balto asins šūnu veidu, ko sauc par B limfocītiem jeb B šūnām. MŠL ir slimība, kuras rezultātā B šūnas nekontrolēti aug un vairojas limfātiskajos audos, kaulu smadzenēs vai asinīs.

Lenalidomide Mylan lieto vienu pašu, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuri iepriekš ir ārstēti ar citām zālēm.

**Folikulāra limfoma (FL)**

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

Lenalidomide Mylan jālieto kopā ar citām zālēm, ko sauc par rituksimabu, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem iepriekš ir ārstēta folikulāra limfoma.

### **Kā Lenalidomide Mylan darbojas**

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

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

## **2. Kas Jums jāzina pirms Lenalidomide Mylan lietošanas**

**Pirms sākat ārstēšanu ar Lenalidomide Mylan, Jums jāizlasa visu kombinācijā ar Lenalidomide Mylan lietojamo zāļu lietošanas instrukcijas.**

### **Nelietojiet Lenalidomide Mylan šādos gadījumos:**

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

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

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms Lenalidomide Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:**

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

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

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

- parādās neskaidra redze, tā pazūd vai dubultojas, rodas grūtības runāt, vājums rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai līdzsvara traucējumi, pastāvīgs kādas ķermeņa daļas nejutīgums, samazināta

jūtība vai jutības zudums, atmiņas zudums vai apjukums. Tie visi var būt simptomi nopietnai un potenciāli nāvējošai galvas smadzeņu slimībai, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). Ja Jums šādi simptomi bija pirms ārstēšanas ar lenalidomīdu, pastāstiet ārstam par jebkādam izmaiņām šajos simptomos.

- parādās elpas trūkums, nogurums, reibonis, sāpes krūtīs, paātrināta sirdsdarbība vai kāju vai potīšu pietūkums. Tie var būt nopietna stāvokļa, kas pazīstams kā plaušu hipertensija, simptomi (skatīt 4. punktu).

### **Testi un pārbaudes**

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lenalidomide Mylan un tās laikā Jums regulāri veiks asins analīzes. Tas jādara, jo Lenalidomide Mylan var izraisīt asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekciju (baltās asins šūnas) un veicina asins recēšanu (trombocīti), skaita samazināšanos.

Ārsts lūgs Jūs nodot asins analīzes:

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

Pirms ārstēšanas ar lenalidomīdu un tās laikā Jums var izvērtēt sirds un asinsvadu sistēmas traucējumu pazīmes.

### Pacientiem ar MDS, kuri lieto Lenalidomide Mylan

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

### Pacientiem ar MŠL, kuri lieto Lenalidomide Mylan

Ārsts lūgs jums veikt asins analīzes:

- pirms ārstēšanas;
- katru nedēļu pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās (2 cikli);
- pēc tam reizi 2 nedēļās 3. un 4. ciklā (plašāku informāciju skatīt 3. punktā “Terapijas cikls”);
- pēc tam katra cikla sākumā un
- vismaz reizi mēnesī.

### Pacientiem ar FL, kuri lieto Lenalidomide Mylan

Ārsts lūgs Jūs nodot asins analīzes:

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

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

Ārsts var pārbaudīt, vai Jūsu ādā nav tādu izmaiņu kā sarkani plankumi vai izsitumi.

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

### **Asins nodošana**

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

### **Bērni un pusaudži**

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

### **Gados vecāki cilvēki un cilvēki ar nieru darbības traucējumiem**

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

### **Citas zāles un Lenalidomide Mylan**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas jādara tāpēc, ka Lenalidomide Mylan var ietekmēt dažu citu zāļu darbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Lenalidomide Mylan darbības veidu.

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

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

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

#### **Grūtniecība**

##### Sievietēm, kuras lieto Lenalidomide Mylan

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

##### Vīriešiem, kuri lieto Lenalidomide Mylan

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

#### **Barošana ar krūti**

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

#### **Kontracepcija**

##### Sievietēm, kuras lieto Lenalidomide Mylan

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

Ja Jums var iestāties grūtniecība:

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

UN

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

#### Vīriešiem, kuri lieto Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan nokļūst vīrieša spermā. Ja Jūsu partnere ir grūtniece vai viņai var iestāties grūtniecība un viņa nelieto efektīvas kontracepcijas metodes, Jums jāizmanto prezervatīvi ārstēšanas laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas beigām, pat tad, ja Jums ir bijusi vazektomija. Jūs nedrīkstat būt sēklas jeb spermas donors ārstēšanas laikā un vismaz 7 dienas pēc ārstēšanas beigām.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

#### **Lenalidomide Mylan satur nātriju**

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

### **3. Kā lietot Lenalidomide Mylan**

Lenalidomide Mylan Jums nozīmēs veselības aprūpes speciālists ar pieredzi multiplās mielomas, MDS, MŠL vai FL ārstēšanā.

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

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

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

#### **Ārstēšanas cikls**

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

- Katra 21 diena tiek saukta par „ārstēšanas ciklu”.
- Atkarībā no cikla dienas Jūs lielosiet vienas vai vairākas zāles. Taču dažas dienas Jūs nelietosiet nekādas zāles.
- Pēc katra 21 dienas cikla pabeigšanas Jums jāsāk jauns „cikls”, kas ilgs nākamo 21 dienu.

#### **VAI**

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

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

#### **Cik daudz Lenalidomide Mylan jālieto**

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts Jums izstāstīs:

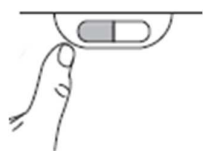
- cik daudz Lenalidomide Mylan Jums ir jālieto;
- cik daudz citu zāļu Jums ir jālieto kombinācijā ar Lenalidomide Mylan, ja tas ir paredzēts;
- kurās ārstēšanas cikla dienās Jums ir jālieto katras no zālēm.

### Kā un kad lietot Lenalidomide Mylan

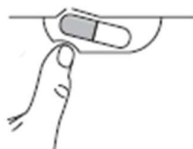
- Kapsulas jānorij veselas, ieteicams, uzdzerot ūdeni.
- Kapsulas nedrīkst lauzt, attaisīt vai sakošļāt. Ja pulveris no salauztas Lenalidomide Mylan kapsulas nokļūst uz ādas, ādu nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ziepēm un ūdeni.
- Rīkojoties ar blisteri vai kapsulu, veselības aprūpes speciālistiem,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

### Zāļu lietošana

Lai kapsulu izņemtu no blistera:



- uzspiediet tikai uz kapsulas viena gala, lai to izspiestu cauri folijai;



- nespiediet kapsulas centrā, jo tādējādi to var salauzt.



### Ārstēšanas ar Lenalidomide Mylan ilgums

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

### Ja esat lietojis Lenalidomide Mylan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Lenalidomide Mylan vairāk nekā parakstīts, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

### Ja esat aizmirsis lietot Lenalidomide Mylan

Ja esat aizmirsis lietot Lenalidomide Mylan savā parastajā laikā un

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

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

## 4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

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

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

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

#### **Citas blakusparādības**

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

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

- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kas var izraisīt anēmiju, kuras sekas būs nogurums un vājums;
- izsitumi, nieze;
- muskuļu krampji, muskuļu vājums, sāpes muskuļos, muskuļu sāpes, kaulu sāpes, locītavu sāpes, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs;
- vispārējs pietūkums, ieskaitot roku un kāju pietūkumu;
- vājums, nogurums;
- drudzis un gripai līdzīgi simptomi, ieskaitot drudzi, muskuļu sāpes, galvassāpes, ausu sāpes, klepu un drebuļus;
- tirpšana, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta ādā, sāpes rokās un pēdās, reibonis, trīce;
- samazināta ēstgriba, izmaiņas garšas sajūtā;
- sāpju pastiprināšanās, audzēja lieluma vai apsārtuma ap audzēju palielināšanās;
- svara samazināšanās;
- aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, vēdera sāpes, grēmas;
- zems kālija vai kalcijs un/vai nātrijs līmenis asinīs;
- vairogdziedzera darbojas vājāk, nekā tam būtu jādarbojas;
- sāpes kājās (kas var būt trombozes simptomi), sāpes krūtīs vai elpas trūkums (kas var būt simptoms asins recekļiem plaušās, ko sauc par plaušu emboliju);
- visu veidu infekcijas, tai skaitā deguna blakusdobumu infekcijas, plaušu un augšējo elpceļu infekcijas;
- elpas trūkums;
- neskaidra redze;

- acu apmiglošanās (katarakta);
- nieru darbības traucējumi, kas ietver nieru nepareizu darbību vai nespēju saglabāt normālu darbību;
- patoloģiskas izmaiņas aknu darbības testos;
- rādītāju paaugstināšanās aknu analīžu rezultātos;
- olbaltumvielu līmeņa izmaiņas asinīs, kas var izraisīt artēriju pietūkumu (vaskulīts);
- cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs (diabēts);
- cukura līmeņa samazināšanās asinīs;
- galvassāpes;
- deguna asiņošana;
- sausa āda;
- depresija, garastāvokļa izmaiņas, miega traucējumi;
- klepus;
- asinsspiediena pazemināšanās;
- neskaidra diskomforta sajūta ķermenī, slikta pašsajūta;
- sāpīgs mutes iekaisums, sausa mute;
- dehidratācija.

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

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

- slāpes;
- apjukums;
- zobu sāpes;
- kritiens, kā rezultātā var gūt traumu.

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

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

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

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

### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

## 5. Kā uzglabāt Lenalidomide Mylan

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumu vai atvēršanas pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Neizlietotās zāles, lūdzu, atdodiet atpakaļ farmaceitam. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Lenalidomide Mylan satur

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 2,5 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un indigokarmīns (E132);
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds un melnais dzelzs oksīds (E172).

Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 5 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E171), želatīns;
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds un melnais dzelzs oksīds (E172).

Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 7,5 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns;
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), melnais dzelzs oksīds (E172) un kālija hidroksīds.

Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 10 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds un dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīns (E132);
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), melnais dzelzs oksīds (E172) un kālija hidroksīds.

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 15 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E171), želatīns;
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un simetikons.

Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 20 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds, indigokarmīns (E132), želatīns;
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un simetikons.

Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas:

- Aktīvā viela ir lenalidomīds. Katra kapsula satur 25 mg lenalidomīda.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: preželatinēta kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs stearilfumarāts;
  - kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E171), želatīns;
  - drukas tinte: šellaka, propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds un melnais dzelzs oksīds (E172).

### **Lenalidomide Mylan ārējais izskats un iepakojums**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg cietās kapsulas ir zaļas un baltas kapsulas, 4. izmērs, 14 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 2.5”.

Lenalidomide Mylan 5 mg cietās kapsulas ir baltas kapsulas, 2. izmērs, 18 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 5”.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg cietās kapsulas ir gaiši pelēkas un baltas kapsulas, 2. izmērs, 18 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 7.5”.

Lenalidomide Mylan 10 mg cietās kapsulas ir zaļas un gaiši pelēkas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 10”.

Lenalidomide Mylan 15 mg cietās kapsulas ir baltas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 15”.

Lenalidomide Mylan 20 mg cietās kapsulas ir zaļas un baltas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 20”.

Lenalidomide Mylan 25 mg cietās kapsulas ir baltas kapsulas, 0. izmērs, 22 mm, ar uzrakstu „MYLAN/LL 25”.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg un 25 mg cietās kapsulas ir pieejamas blisteriepakojumos, kas katrs satur 7 cietās kapsulas.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg un 25 mg cietās kapsulas ir pieejamas blisteriepakojumos, kas katrs satur 21 cieta kapsulu, un perforētos blisteriepakojumos, kas katrs satur 7 × 1 vai 21 × 1 cieta kapsulu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**Ražotājs**

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,  
Vācija

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Ungārija

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatrix UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatrix Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Viatri Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatri Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel.: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatri d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatri AB  
Tel: + 46 (0)8630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

**Citi informācijas avoti:**

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