



Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Inngangur

- Lenalidomid Alvogen er ónæmistemprandi lyf. Virka efnið lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni sem veldur vansköpun hjá mönnum og getur valdið alvarlegum, lífshættulegum fæðingargöllum. Búist er við vanskapandi áhrifum af völdum lenalídómíðs ef það er tekið á meðgöngu. Þungun er því frábending gegn notkun á lenalídómíði og það má ekki nota lyfið hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði í „Reglum um getnaðarvarnir“, sem lýst er í þessum bæklingi, séu uppfyllt. Lenalídómíð meðferð ætti að vera undir umsjón sérfræðings með reynslu í krabbameinsmeðferðum.

Læknar sem ávísa Lenalidomid Alvogen skulu hafa eftirfarandi í huga:

- Allar konur á barneignaraldri og allir karlar skulu fá ráðgjöf til að forðast þungun (gátlisti varðandi ráðgjöf fylgir þessum upplýsingum).
- Sjúklingar skulu vera færir um að fylgja settum skilyrðum varðandi örugga notkun á lenalídómíði.
- Sjúklingar skulu fá viðeigandi upplýsingar fyrir sjúklinga og sjúklingakort.

Ábendingar lyfsins:

- Lenalidomid Alvogen sem einlyfjameðferð er ætlað til viðhaldsmeðferðar á fullorðnum sjúklingum með nýgreint mergæxli sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu.
- Lenalidomid Alvogen sem samsett meðferð er ætlað til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki hæfir fyrir ígræðslu.

Einnig er

- Lenalidomid Alvogen ásamt dexametasóni ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa þegar fengið að minnsta kosti eina meðferð.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Öryggisupplýsingar sem eiga við alla sjúklinga

1. Lýsing og meðhöndlun á daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

- Helstu skammtatakmarkandi eiturverkanir sem taldar eru tengjast lenalídómíði eru daufkyrningafæð og blóðflagnafæð.
- Framkvæma skal heildar blóðfrumnatalningu, þar með talið athugun á hvítum blóðfrumum ásamt deilitalningu, blóðflagnatalningu, blóðrauða og blóðkornaskilum í upphafi og vikulega á fyrstu 8 vikum meðferðar og síðan mánaðarlega eftir það til þess að fylgjast með frumufæð. Ef um er að ræða daufkyrningafæð skal lækningin íhuga notkun vaxtarþátta við umönnun sjúklings. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna strax um hita. Sjúklingum og læknum er einnig ráðlagt að athuga öll einkenni blæðinga, þ.m.t. depilblæðingar og blóðnasir, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu valdið blæðingum.
- Varúðar skal gæta við samhliða lyfjagjöf lenalídómíðs og annarra mergbælandi lyfja.
- Þegar um er að ræða aðrar, en þær sem nefndar eru hér að ofan, 3. eða 4. stigs eiturverkanir sem taldar eru tengjast lenalídómíði skal stöðva meðferð og aðeins hefja hana aftur á næsta skammtastigi fyrir neðan þegar eiturverkanir hafa minnkað niður í ≤ 2 . stigs eiturverkanir, en það fer eftir mati læknis.

1.1 Nýgreint mergæxli

Viðhaldsmeðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum sem hafa gengist undir ASCT (samgena stofnfrumugjöf).

- Hefja skal viðhaldsmeðferð með lenalídómíði eftir að fullnægjandi bati á blóðmynd hefur náðst í kjölfar samgena stofnfrumugjafar. Ekki má hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1,0 \times 10^9 /l$ og/eða ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9 /l$.

Ráðlagður skammtur

- Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 10 mg til samfelldrar inntöku einu sinni á dag (á dögum 1-28 í endurteknum 28 daga lotum) þar til sjúkdómurinn versnar eða sjúklingurinn þolir ekki meðferðina. Eftir 3 umferðir af viðhaldsmeðferð með lenalídómíði má auka skammtinn í 15 mg til inntöku einu sinni á dag ef sjúklingurinn þolir það.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Stigminnkandi skammtar		
	Upphafsskammtur (10 mg)	Ef skammtur eru aukinn (15 mg) ^a
Skammtastig -1	5 mg	10 mg
Skammtastig -2	5 mg (á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti)	5 mg
Skammtastig -3	Á ekki við	5 mg (á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti)
	Ekki gefa minna en 5 mg skammt (á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti)	

^a Eftir 3 lotur af viðhaldsmeðferð með lenalídómíði má auka skammtinn í 15 mg til inntöku einu sinni á dag ef sjúklingurinn þolir það.

Blóðflagnafæð	
Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
falla í $<30 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag
við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag

Daufkyrningafæð	
Þegar daufkyrningar	Ráðlögð viðbrögð^a
falla í $<0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag
við hvert síðara fall niður fyrir $<0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag

^a Ef daufkyrningafæð er eina eiturvekunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (e. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) og halda áfram með lenalídómíð af sama skammtastigi.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðslufni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lenalídómíð ásamt dexametasóni fram að versnun sjúkdóms hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

- Ekki skal hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eða blóðflagnafjöldi er $< 50 \times 10^9/l$.

Ráðlagður skammtur

- Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 25 mg til inntöku einu sinni á dag, á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum.
- Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku einu sinni á dag, á dögum 1, 8, 15 og 22 í endurteknum 28 daga lotum. Sjúklingar geta haldið áfram meðferð með lenalídómíði og dexametasóni fram að versnun sjúkdóms eða óþoli.

Stigminnkandi skammtar		
	Lenalídómíð^a	Dexametasón^a
Upphafsskammtur	25 mg	40 mg
Skammtastig -1	20 mg	20 mg
Skammtastig -2	15 mg	12 mg
Skammtastig -3	10 mg	8 mg
Skammtastig -4	5 mg	4 mg
Skammtastig -5	2,5 mg	á ekki við

^a Skammtaminnkun fyrir bæði lyfin má framkvæma í sitthvoru lagi.

Blóðflagnafæð	
Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
falla í $< 25 \times 10^9/l$	hætta skömmtun lenalídómíðs þann tíma sem eftir er af lotu ^a
ná aftur $\geq 50 \times 10^9/l$	lækka um eitt skammtastig þegar skömmtun er hafin aftur í næstu lotu

^a Ef vart verður við eitruverkanir sem takmarka skammta (Dose Limiting Toxicity; DLT) eftir 15. dag í lotu verður gert hlé á skömmtun lenalídómíðs að minnsta kosti þann tíma sem eftir er af 28 daga lotunni.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Daufkyrningafæð	
Þegar daufkyrningar	Ráðlögð viðbrögð
falla í $< 0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 1 \times 10^9/l$ þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin sem vart verður við	hefja aftur lenalídómíð meðferð með upphafsskammti einu sinni á dag
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	hefja aftur lenalídómíð meðferð á skammtastigi –1 einu sinni á dag
við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð meðferð á næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag

- Um eiturverkanir í blóði gildir að auka má lenalídómíð skammtinn aftur upp í næsta skammtastig fyrir ofan (allt að upphafsskammti) þegar starfsemi beinmergs er orðin betri (engar skammtatakmarkandi eiturverkanir í blóði að minnsta kosti 2 samfelldar lotur: Heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ásamt blóðflagnafjölda $\geq 100 \times 10^9/l$ í upphafi nýrrar lotu).

Lenalídómíð ásamt melfalani og prednisóni sem fylgt er eftir með einlyfja viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

- Ekki skal hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1,5 \times 10^9/l$, og/eða blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$.

Ráðlagður skammtur

- Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 10 mg einu sinni á sólarhring til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum í allt að 9 lotur, melfalan 0,18 mg/kg til inntöku á dögum 1 til 4 í endurteknum 28 daga lotum, prednisón 2 mg/kg til inntöku á dögum 1 til 4 í endurteknum 28 daga lotum. Sjúklingar sem ljúka 9 lotum eða sem geta ekki lokið samsettri meðferð vegna óþols á meðferð með lenalídómíði einu sér, 10 mg/dag til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum sem gefin eru þar til sjúkdómur versnar.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Stigminnkandi skammtar			
	Lenalídómíð	Melfalan	Prednisón
Upphafsskammtur	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Skammtastig –1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Skammtastig –2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Skammtastig –3	2,5 mg	Á ekki við	0,25 mg/kg

^a Ef blóðflagnafæð er eina eiturverkunin á þessu skammtastigi skal bæta við hvítkornavaxtarþætti (G-CSF) og viðhalda skammtastigi lenalídómíðs

Blóðflagnafæð	
Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
falla fyrst í $< 25 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 25 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð og melfalan meðferð á skammtastigi –1
við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð meðferð á næsta lægra skammtastigi (skammtastig –2 eða –3) einu sinni á dag

Daufkyrningafæð	
Þegar daufkyrningar	Ráðlögð viðbrögð
falla í $< 0,5 \times 10^9/l^a$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin sem vart verður við	hefja aftur lenalídómíð meðferð með upphafsskammti einu sinni á dag
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	hefja aftur lenalídómíð meðferð á skammtastigi –1 einu sinni á dag
við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð meðferð á næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag

^a Ef einstaklingurinn hefur ekki fengið meðferð með G-CSF skal hefja meðferð með G-CSF. Á degi 1 í næstu lotu skal halda áfram notkun G-CSF eftir þörfum og viðhalda skammti melfalans ef daufkyrningafæð var eina eiturverkunin sem takmarkar skammta. Annars skal minnka skömmtun um eitt skammtastig við upphaf næstu lotu.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðslufni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1.2 Sjúklingar með mergæxli þar sem a.m.k. ein meðferð hefur verið gefin áður

- Ekki skal hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjöldi $< 75 \times 10^9/l$ eða, í samræmi við íferð plasmafrumna í beinmerg, blóðflagnafjöldi $< 30 \times 10^9/l$.

Ráðlagður skammtur

- Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 25 mg til inntöku einu sinni á dag, á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum. Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku einu sinni á dag, á dögum 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 í hverri 28 daga lotu fyrstu 4 lotur meðferðar og síðan 40 mg einu sinni á dag, á dögum 1 til 4 á 28 daga fresti. Læknar sem ávísa lyfinu skulu meta vandlega hvaða skammt af dexametasóni skuli nota, með hliðsjón af ástandi sjúklings og sjúkdómsframgangi.

Stigminnkandi skammtar	
Upphafsskammtur	25 mg
Skammtastig –1	15 mg
Skammtastig –2	10 mg
Skammtastig –3	5 mg

Blóðflagnafæð	
Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
falla fyrst í $< 30 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð meðferð á skammtastigi –1
við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð meðferð á næsta lægra skammtastigi (skammtastig –2 eða –3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammta en 5 mg einu sinni á dag



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Daufkyrningafæð	
Þegar daufkyrningar	Ráðlögð viðbrögð
falla fyrst $< 0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$, þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin sem vart verður við	hefja aftur lenalídómíð meðferð með upphafsskammti einu sinni á dag
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$, þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	hefja aftur lenalídómíð meðferð á skammtastigi -1 einu sinni á dag
við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$	gera hlé á lenalídómíð meðferð
ná aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	hefja aftur lenalídómíð meðferð á næsta lægra skammtastigi (skammtastig -1, -2 eða -3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammta en 5 mg einu sinni á dag

2. Lýsing og meðhöndlun á húðútbrotum

- Íhuga skal að gera hlé á meðferð eða hætta notkun lenalídómíðs ef um er að ræða 2. eða 3. stigs húðútbrot. Ef um ofnæmisbjúg (ofsabjúg) er að ræða, 4. stigs húðútbrot, útbrot með húðflögnun eða blöðrumyndun, eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis [TEN]) skal stöðva meðferð með lenalídómíði og ekki skal hefja hana að nýju aftur.
- Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju. Hætta skal notkun lenalídómíðs ef vart verður við útbrot ásamt flögnun eða blöðrum eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju og ekki skal hefja meðferð á ný hafi henni verið hætt af þessum ástæðum. Íhuga skal að gera hlé á eða hætta notkun lenalídómíðs, ef fram koma önnur húðviðbrögð en það ræðst af alvarleika þeirra. Sjúklingar með sögu um alvarleg útbrot í tengslum við meðferð með talídómíði eiga ekki að fá lenalídómíð.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

3. Lýsing og meðhöndlun á bláæða og slagæðareki

- Hjá sjúklingum með mergæxli tengist samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns aukinni hættu á bláæðasegareki (aðallega segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki) sem sást í minni mæli í samsettri meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni.
- Hjá sjúklingum með mergæxli, heilkenni mergmisproska og klofasmáfrumueitilæxli, tengdist meðferð með lenalídómíði einu sér minni hættu á bláæðasegareki (aðallega segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki), en hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu samsetta meðferð með lenalídómíði.
- Hjá sjúklingum með mergæxli tengist samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns aukinni hættu á segareki í slagæðum (aðallega hjartadrepri og heilaslagi) sem sást í minna mæli í samsettri meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni. Hættan á segareki í slagæðum er minni hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu einlyfjameðferð með lenalídómíði en hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð.
- Reyna skal að lágmarka alla áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á hvað varðar segarek (t.d. hætta reykingum, meðhöndla háþrýsting og blóðfituhækkun). Hafa skal náíð eftirlit með sjúklingum með þekkta áhættuþætti þ.m.t. sögu um segarek.
- Samhliða gjöf rauðkornaörvandi lyfja eða saga um segarek kann einnig að auka hættuna á segamyndun hjá þessum sjúklingum. Því skal nota rauðkornaörvandi lyf eða önnur lyf sem kunna að auka hættuna á segamyndun, svo sem uppbótarmeðferð með hormónum, með varúð hjá sjúklingum með mergæxli sem fá lenalídómíð með dexametasóni. Ef blóðrauðapéttni reynist yfir 12 g/dl skal hætta notkun rauðkornaörvandi lyfja.
- Ráðleggja skal meðferð með segavarnarlyfjum, einkum hjá sjúklingum með fleiri áhættuþætti er tengjast segamyndun. Ákvörðun varðandi meðferð með segavarnarlyfjum skal taka að undangengnu vandlegu mati á undirliggjandi áhættuþáttum hvers sjúklings.
- Ef segarek á sér stað hjá sjúklingi skal hætta meðferð og hefja hefðbundna segavarnandi meðferð. Þegar jafnvægi hefur náðst á segavarnandi meðferð hjá sjúklingum og afleiðingar segareksins hafa verið meðhöndlaðar má hefja meðferð með lenalídómíði á ný með upphaflegum skömmtum byggt á mati á ávinningi og áhættu. Sjúklingurinn skal halda áfram segavarnandi meðferð meðan á meðferð með lenalídómíði stendur.
- Ráðleggja skal sjúklingum að fylgjast vel með einkennum um segarek. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að leita til læknis ef vart verður við einkenni á borð við mæði, verk fyrir brjósti, eða þota í handlegg eða fótlegg.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

4. Sjúklingar með nýrnabilun

- Lenalídómíð skilst út að mestu um nýru. Því skal gæta varúðar við val á skömmtum og eftirlit með nýrnastarfsemi er ráðlagt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Mikilvægt er að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi til þess að forðast gildi í blóðvökva sem kunna að auka hættu á frekari aukaverkunum á blóð eða eiturverkunum á lifur.
- Skammtaaðlögunar er ekki þörf hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og mergæxli, heilkenni mergmisproska eða klofasmáfrumueitilæxli. Eftirfarandi skammtaaðlögun er ráðlögð við upphaf meðferðar og meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með miðlungi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða lokastignýrnabilun.

Mergæxli

Nýrnastarfsemi (CLcr)	Skammtaaðlögun (Dagar 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum)
Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/mín}$)	10 mg einu sinni á dag ^a
Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/mín}$, skilun óþörf)	7,5 mg einu sinni á dag ^b 15 mg annan hvern dag
Lokastignýrnabilun ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/mín}$, skilunar er þörf)	5 mg einu sinni á dag. Þá daga sem skilun fer fram skal gefa skammtinn eftir skilun

^a Hækka má skammtinn í 15 mg einu sinni á dag að loknum 2 lotum, ef sjúklingurinn svarar ekki meðferðinni og þolir meðferðina.

^b Í löndum þar sem 7,5 mg hylkin fást.

Þegar meðferð með lenalídómíði er hafin skal byggja síðari skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á þoli hvers sjúklings fyrir sig, eins og lýst er hér að ofan.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

5. Lifrarraskanir

- Tilkynnt hefur verið um lifrabilun, þar með talin banvæn tilvik, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð: tilkynnt hefur verið um bráða lifrabilun, eitrunarlifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu, gallteppulifrabólgu og blandaða frumueyðandi-/ gallteppulifrabólgu. Verkunarhættir að baki alvarlegra eiturvekana á lifur af völdum lyfja eru enn óþekktir þrátt fyrir að í sumum tilfellum kunni veirusjúkdómur sem þegar er til staðar í lifur, hækkuð grunnigildi lifrarendisíma og hugsanlega sýklalyfjameðferð að vera áhættuþættir.
- Tilkynnt hefur verið um óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, en slíkt var almennt án einkenna og hefur gengið til baka þegar hlé var gert á meðferð. Þegar breytur hafa náð grunnigildum á ný má íhuga meðferð með minni skömmtum.
- Greiningar á lyfjahvörfum hópa tóku til sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (N=16, heildarbilirúbin > 1 til ≤ 1,5 x eðlileg efri mörk eða AST > eðlileg efri mörk) og benda til þess að væg skerðing á lifrarstarfsemi hafi ekki áhrif á úthreinsun lenalídómíðs (útsetningu í plasma). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.
- Það hafa ekki verið gerðar formlegar rannsóknir á lenalídómíði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því eru ekki neinar sérstakar skammtaráðleggingar.
- Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi, einkum ef saga er fyrir hendi um samtímis veirusýkingu eða þegar lenalídómíð er notað ásamt lyfjum sem vitað er til að tengist truflun á starfsemi lifrar.

6. Útlægur taugakvilli

- Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði, sem vitað er að veldur alvarlegum útlægum taugakvilla. Ekki hefur orðið vart við neina aukningu á útlægum taugakvilla við langtímanotkun lenalídómíðs til meðferðar við nýgreindum mergæxlum.

7. Ofnæmisviðbrögð og ofnæmisbjúgur

- Tilkynnt hefur verið um tilvik þar sem ofnæmisviðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð meðan á fyrri meðferð með talídómíði stóð þar sem heimildir um hugsanlega víxlverkun milli lenalídómíðs og talídómíðs liggja fyrir.



8. Önnur krabbamein (second primary malignancies)

- Í klínískum rannsóknum með lenalídómíði/dexametasóni hjá sjúklingum með mergæxli sem áður höfðu fengið meðferð kom fram aukning á öðrum krabbameinum (3,98 á hver 100 mannaár) miðað við samanburðarhóp (1,38 á hver 100 mannaár). Þau krabbamein sem ekki voru ífarandi voru grunnfrumu- og þekjufrumuhúðkrabbamein. Krabbamein sem voru ífarandi voru aðallega illkynja föst æxli.
- Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með nýgreint mergæxli sem ekki voru hæfir fyrir ígræðslu jókst nýgengi blóðmeinafræðilegra krabbameina 4,9-falt (tilvik bráðs kyrningahvítblæðis (AML), mergmisprosa) hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð ásamt melfalani og prednisóni (1,75 á hver 100 mannaár) samanborið við melfalan ásamt prednisóni (0,36 á hver 100 mannaár).
- Vart varð við 2,12-falda aukningu á nýgengi fastra krabbameinsæxla hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð (9 lotur) ásamt melfalani og prednisóni (1,57 á hver 100 mannaár) samanborið við melfalan ásamt prednisóni (0,74 á hver 100 mannaár).
- Nýgengi blóðmeinafræðilegra krabbameina (0,16 á hver 100 mannaár) jókst ekki hjá sjúklingum, sem fengu lenalídómíð ásamt dexametasóni fram að versnun sjúkdóms eða í 18 mánuði, samanborið við talídómíð ásamt melfalani og prednisóni (0,79 á hver 100 mannaár).
- Vart varð við 1,3-falda aukningu á nýgengi fastra krabbameinsæxla hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð ásamt dexametasóni, fram að versnun sjúkdóms eða í 18 mánuði, (1,58 á hver 100 mannaár) samanborið við talídómíð ásamt melfalani og prednisóni (1,19 á hver 100 mannaár).
- Aukningin á öðrum krabbameinum í tengslum við lenalídómíð á einnig við um nýlega greind mergæxli eftir stofnfrumuígræðslu. Þrátt fyrir að þessi áhætta hafi enn ekki verið skilgreind að fullu, skal hafa hana í huga þegar notkun lenalídómíðs er íhuguð við þessar aðstæður.
- Hættu á öðrum blóðmeinafræðilegum krabbameinum skal hafa til hliðsjónar áður en meðferð er hafin með lenalídómíði, ýmist ásamt melfalani eða tafarlaust í kjölfar stórra skammta af melfalani og samgena stofnfrumugjafar. Læknar skulu meta sjúklinga vandlega fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur með stöðluðum aðferðum til skimunar hvað varðar önnur krabbamein og hefja meðferð eftir því sem við á.



9. Förgun ónotaðra lyfja

- Hvorki má opna né mylja hylkin. Komist lenalídómíð duft í snertingu við húð skal þvo húðina tafarlaust og vandlega með sápu og vatni. Komist lenalídómíð í snertingu við slímhúð skal skola vandlega með vatni.
- Sjúklingum skal sagt að gefa aldrei öðrum lenalídómíð og að skila aftur ónotuðum hylkjum í apótekið, þegar meðferð er hætt.

10. Blóðgjöf

- Sjúklingar mega ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur og í 7 daga eftir að meðferð með lenalídómíð er hætt.

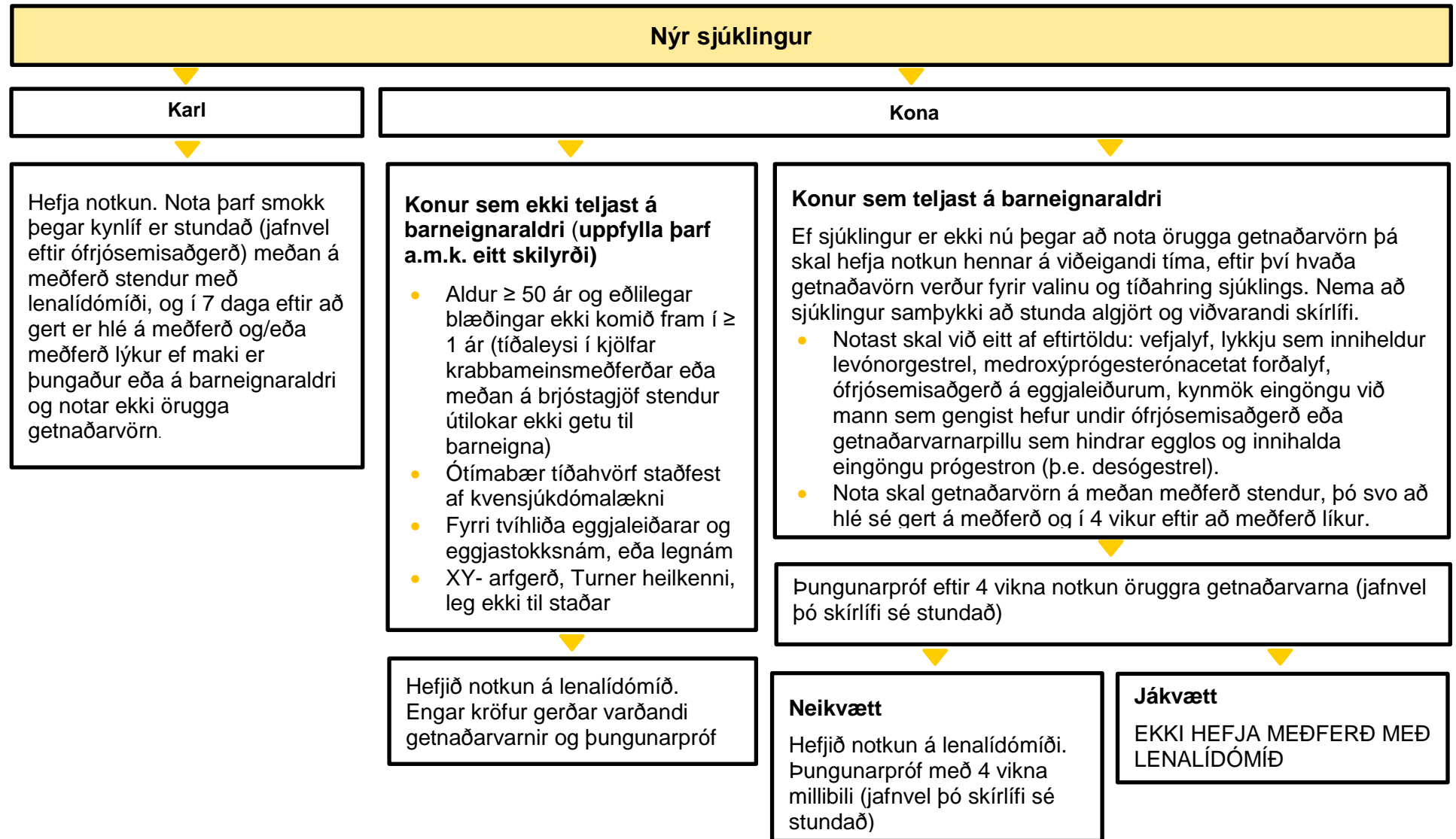
Reglur um getnaðarvarnir

- Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni, sem veldur vansköpun hjá mönnum og getur valdið alvarlegum, lífshættulegum fæðingargöllum. Lenalídómíð olli vansköpun hjá öpum, svipað því sem fram hefur komið með talídómíði. Búist er við vanskapandi áhrifum lenalídómíðs ef það er tekið á meðgöngu.
- Þungun er því frábending gegn notkun Lenalidomid Alvogen og það má ekki nota hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði í „Reglum um getnaðarvarnir“, sem lýst er í þessum bæklingi, séu uppfyllt.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

- Reglur um getnaðarvarnir eru byggðar upp samkvæmt eftirfarandi flæðiriti:



▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðslufni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Konur sem ekki teljast á barneignaraldri

- Aldur ≥ 50 ár og eðlilegar blæðingar ekki komið fram í ≥ 1 ár (tíðaleysi í kjölfar krabbameinsmeðferðar eða meðan á brjóstgjöf stendur útilokar ekki getu til barneigna).
- Ótímabær tíðahvörf, staðfest af kvensjúkdómasérfræðingi.
- Fyrri tvíhliða eggjaleiðara- og eggjastokksnám eða legnám.
- XY-arfgerð, Turner-heilkenni, leg ekki til staðar.

Leitið ráða hjá kvensjúkdómalækni, ef sjúklingurinn er ekki viss um að eitthvert ofangreindra skilyrða sé uppfyllt.

Varnaðarorð til kvenna á barneignaraldri

- Þar sem búist er við vanskapandi áhrifum Lenalídómíð Alvogen, skal forðast þungun meðan á meðferð stendur
- Konur á barneignaraldri (einnig þó konan hafi ekki blæðingar) skulu:
 - nota örugga getnaðarvörn í 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á henni stendur og í 4 vikur eftir að meðferð með lenalídómíð er hætt og ef hlé er gert á skömmtun eða
 - skuldbinda sig til að stunda algjört og viðvarandi skírlífi.

Einnig

- þarf að liggja fyrir neikvætt þungunarpróf, tekið undir eftirliti læknis (með 25 m. a.e./ml lágmarksnæmni), þegar sjúklingur hefur notað öruggar getnaðarvarnir í 4 vikur. Þungunarprófið er endurtekið 4. hverja viku meðan á meðferð stendur (þetta á einnig við um hlé á skömmtun) og 4 vikum eftir að henni er hætt (nema ef um er að ræða staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum). Þetta á einnig við um konur á barneignaraldri sem staðfesta algjört og viðvarandi skírlífi.
- Skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að láta lækni sem ávísar getnaðarvörn vita um lenalídómíð meðferð.
- Skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að láta vita ef þörf er á að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar.
- Ef sjúklingur notar ekki neina neðangreindra örugga getnaðarvarna, skal vísa sjúklingum í ráðgjöf til heilbrigðisstarfsmanns með viðeigandi þjálfun, þannig að hægt sé að hefja notkun viðeigandi getnaðarvarna.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðslufni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Eftirfarandi eru dæmi um hentugar getnaðarvarnir:

- Vefjalyf
 - Lykkja sem inniheldur levónorgestrel.
 - Medroxýprógesterónacetat forðalyf.
 - Ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum.
 - Kynmök aðeins við mann sem gengist hefur undir ófrjósemisaðgerð. Ófrjósemisaðgerðin skal staðfest með tveimur neikvæðum greiningum á sæði.
 - Getnaðarvarnarpillur sem hindra egglos og innihalda prógesterón (þ.e. desógestrel).
- Vegna aukinnar hættu á bláæðasegareki hjá sjúklingum með mergæxli sem taka lenalídómíð í samsettri meðferð, og að minna leyti hjá sjúklingum með mergæxli, heilkenni mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli sem eru í meðferð með lenalídómíði einu sér, er inntaka á samsettri getnaðarvarnarpillu ekki ráðlögð. Ef sjúklingur notar samsetta getnaðarvarnarpillu ætti sjúklingur að breyta yfir í eina af öruggu aðferðunum sem taldar eru upp hér á undan. Hættan á bláæðasegareki er til staðar í 4–6 vikur eftir að hætt er að taka inn samsettu getnaðarvarnarpilluna. Hugsanlegt er að dragi úr virkni steragetnaðarvarna (contraceptive steroids) við samhliða meðferð með dexametasóni.
 - Uppsetning vefjalyfs og lykkju sem gefur frá sér levónorgestrel eykur hættu á sýkingu og óreglulegum blæðingum frá leggöngum. Íhuga skal að gefa sýklalyf sem fyrirbyggjandi meðferð, einkum handa sjúklingum með daufkyrningafæð.
 - Almenn er ekki mælt með lykkju sem gefur frá sér kopar vegna mögulegrar hættu á sýkingu við uppsetningu í leg og auknum tíðablæðingum sem geta reynst skaðlegar sjúklingum með daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð.
 - Sjúklingnum skal sagt að eigi þungun sér stað meðan á meðferð með lenalídómíð stendur, skuli strax hætta meðferð og hafa samband við lækinn.

Varnarorð til karla

- Þar sem búist er við vanskapanandi áhrifum lenalídómíðs, skal forðast að geta barn meðan á meðferð stendur.
- Lenalídómíð er til staðar í sæði hjá mönnum. Því skulu allir karlkyns sjúklingar nota smokk meðan á meðferð stendur með lenalídómíði, þegar hlé er gert á meðferð og í 7 daga eftir að meðferð lýkur, ef maki er þungaður eða á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn og jafnvel þó karlkyns sjúklingurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð.
- Sjúklingnum skal sagt að verði maki hans þungaður meðan á töku lenalídómíðs stendur eða stuttu eftir að notkun lyfsins er hætt, verði hann að hafa tafarlaust samband við lækinn sem annast meðferðina. Mælt er með að maki sjúklings sé vísað til sérfræðings í vanskapanafræðum til mats og ráðlegginga.



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Viðmiðunarreglur ef grunur leikur á um þungun

- Hættið meðferð hjá kvenkyns sjúklingi.
- Vísið sjúklingnum í skoðun og ráðgjöf hjá lækni með sérfræðipokkingu í vanskapanafraeðum.
- Upplýsið Alvogen, ef þungun á sér stað.
- Eyðublað fyrir skráningu þungana er að finna í þessu efni.
- Alvogen óskar eftir að fylgja eftir öllum hugsanlegum þungunum.

Tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir

- Öryggi við meðferð með Lenalidomid Alvogen er mjög mikilvægt. Eyðublað fyrir aukaverkanatilkynningar fylgir þessu fræðsluefni. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.
- Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir til:
phv@alvogen.is
sími: 522 2900

Fylgiskjöl

- Gátlistar
- Eyðublað fyrir skráningu þungana
- Sjúklingakort
- Upplýsingar fyrir sjúklinga



Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í þessu fræðsluefni eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.