

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lenalidomid WH 5 mg hörð hylki
Lenalidomid WH 10 mg hörð hylki
Lenalidomid WH 15 mg hörð hylki
Lenalidomid WH 25 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.
Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.
Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.
Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 66,4 mg af laktósa.
Hvert hylki inniheldur 132,9 mg af laktósa.
Hvert hylki inniheldur 199,3 mg af laktósa.
Hvert hylki inniheldur 332,2 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítur ógegnsær bolur og hvítt ógegnsætt lok, lengd hylkis um 18,0 mm, merkt með „L9NL“ og „5“.
Gulur ógegnsær bolur og grænt til ljósgrænt ógegnsætt lok, lengd hylkis um 21,7 mm, merkt með „L9NL“ og „10“.
Hvítur ógegnsær bolur og blátt til ljósblátt ógegnsætt lok, lengd hylkis um 21,7 mm, merkt með „L9NL“ og „15“.
Hvítur ógegnsær bolur og hvítt ógegnsætt lok, lengd hylkis um 21,7 mm, merkt með „L9NL“ og „25“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mergæxli (multiple myeloma)

Lenalidomid WH sem einlyfjameðferð er ætlað til viðhaldsmeðferðar á fullorðnum sjúklingum með nýgreint mergæxli sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu.

Lenalidomid WH sem samsætt meðferð ásamt dexametasóni, eða bortezómíbi og dexametasóni, eða melfaláni og prednisóni (sjá kafla 4.2) er ætlað til meðferðar á mergæxli hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og eru ekki hæfir fyrir ígræðslu.

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

Mergrangvöxtur (myelodysplastic syndrome)

Lenalidomid WH sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum vegna mergrangvaxtar með væga- eða miðlungsmikla-1- áhættu, í tengslum við óeðlilega arfgerð vegna 5q brottfellingar þegar aðrir meðferðarmöguleikar eru ófullnægjandi eða eiga ekki við.

Möttulfrumukrabbamein (mantle cell lymphoma)

Lenalidomid WH sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar á bakslagi eða þrálátu möttulfrumukrabbameini hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Eitilbúaeitilæxli (follicular lymphoma)

Lenalidomid WH sem samsett meðferð ásamt rituximabi (mótefni gegn CD20) er ætlað til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga með eitilbúaeitilæxli (á stigi 1-3a) sem hafa áður fengið meðferð

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Lenalidomid WH skal vera undir stjórn sérfræðings sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferð.

Fyrir allar ábendingar sem lýst er hér að neðan:

- Skammti er breytt í samræmi við klínískar niðurstöður og rannsóknarniðurstöður (sjá kafla 4.4).
- Mælt er með skammtaaðlögun meðan á meðferð stendur og þegar meðferð er hafin að nýju, til að meðhöndla 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð, daufkyrningafæð eða aðrar 3. eða 4. stigs eiturverkanir sem taldar eru tengjast lenalídómíði.
- Ef daufkyrningafæð er til staðar ætti að íhuga notkun vaxtarþátta við meðferð sjúklings.
- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að skammtur gleymdist, má sjúklingurinn taka skammtinn. Ef meira en 12 klst. eru liðnar frá því að skammtur gleymdist á venjulegum tíma, á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma daginn eftir.

Skammtar

Nýlega greint mergæxli (NDMM)

- Lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni þar til sjúkdómurinn versnar hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 25 mg til inntöku einu sinni á sólarhring 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. Sjúklingarnir geta haldið áfram á meðferð með lenalídómíði og dexametasóni þar til sjúkdómurinn versnar eða þeir þola ekki meðferðina.

- *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 Falli í $<25 \times 10^9/l$	Ráðlögð viðbrögð Stöðva lenalídómíð meðferð það sem eftir er af lotunni ^a
Ná aftur $\geq 50 \times 10^9/l$	Minnka skammtinn um eitt skammtastig þegar meðferð er hafin aftur í næstu lotu

^a Ef skammtatakmarkandi eiturverkanir (e. dose limiting toxicity, DLT) koma fyrir eftir 15. dag lotu, skal gera hlé á lenalídómíð meðferð a.m.k. það sem eftir er af yfirstandandi 28 daga lotu.

- *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga Fellur fyrst í $<0,5 \times 10^9/l$	Ráðlögð viðbrögð ^a Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 1 \times 10^9/l$ þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin í blóði sem vart verður við	Halda áfram með lenalídómíð með upphafsskammti einu sinni á dag
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1 einu sinni á dag
Við hvert síðara fall niður fyrir $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag.

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

Um eiturverkanir í blóði gildir að hefja má lenalídómíð á ný með skammti í næsta skammtastigi fyrir ofan (allt að upphafsskammti) þegar starfsemi beinmergs er orðin betri (engar skammtatakmarkandi eiturverkanir í blóði að minnsta kosti 2 samfelldar lotur: Heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1,5 \times 10^9/l$ með blóðflagnafjölda $\geq 100 \times 10^9/l$ í upphafi nýrrar lotu).

- Lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni sem fylgt er eftir með lenalídómíði og dexametasóni þar til þar til sjúkdómurinn versnar hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

Upphafsméðferð: Lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni
Meðferð með lenalídómíði ásamt bortezómíbi og dexametasóni má ekki hefja ef heildarfjöldi daufkyrninga (absolute neutrophil count [ANC]) er $<1,0 \times 10^9/l$, og/eða blóðflagnafjöldi er $<50 \times 10^9/l$.

Ráðlagður upphafsskammtur er 25 mg af lenalídómíði til inntöku einu sinni á sólarhring á dögum 1 til 14 í hverri 21-dags lotu í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni. Bortezómíð skal gefa með inndælingu undir húð (1,3 mg/m² líkamsyfirborðs) tvisvar sinnum í viku á dögum 1, 4, 8 og 11 í hverri 21-dags lotu. Sjá nánari upplýsingar um skammta, skammtaáætlun og aðlögun skammta þeirra lyfja sem gefin eru ásamt lenalídómíði í kafla 5.1 og í samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Mælt er með allt að átta 21-dags meðferðarlotum (24 vikur af upphafsmeðferð).

Áframhaldandi meðferð: Lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni þar til sjúkdómur ágerist
Halda skal áfram með 25 mg af lenalídómíði til inntöku einu sinni á dag á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga lotum ásamt dexametasóni. Meðferð á að gefa þar til sjúkdómurinn ágerist eða þar til óásættanleg eiturhrif koma fram.

- *Stigminnkandi skammtar*

	Lenalídómíð ^a
Upphafsskammtur	25 mg
Skammtaþrep -1	20 mg
Skammtaþrep -2	15 mg

Skammtaþrep -3	10 mg
Skammtaþrep -4	5 mg
Skammtaþrep -5	2,5 mg

^a Minnka má skammta hvers lyfs fyrir sig óháð hinum lyfjunum

- *Blóðflagnafæð*

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla í $<30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð Þegar meðferð hefst á ný í næstu lotu á að lækka í næsta skammtastig -1
Ná aftur $\geq 50 \times 10^9/l$	
Við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 50 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag.

- *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð ^a
Fellur í $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 1 \times 10^9/l$ þegar einu eiturrifin sem koma fram eru daufkyrningafæð	Halda áfram með upphafsskammt af lenalídómíði einu sinni á dag
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturvekanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1 einu sinni á dag
Við hvert síðara fall niður fyrir $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á 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 í sama skammtastigi samkvæmt ákvörðun læknisins.

- Lenalídómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni sem fylgt er eftir með viðhaldsmeðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg einu sinni á sólarhring af lenalídómíði til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum í allt að 9 lotur, 0,18 mg/kg af melfalani til inntöku á dögum 1 til 4 í endurteknum 28-daga lotum og 2 mg/kg af prednisóni til inntöku á dögum 1 til 4 í endurteknum 28-daga lotum. Sjúklingar sem ljúka 9 lotum eða geta ekki lokið samsettu meðferðinni vegna óþols fá einlyfjameðferð með lenalídómíði eins og hér segir: 10 mg einu sinni á sólarhring til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum þar til sjúkdómsversnun á sér stað.

- *Stigminnkandi skammtar*

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

^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.

- *Blóðflagnafæð*

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla fyrst í $<25 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð.
Ná aftur $\geq 25 \times 10^9/l$	

	Halda áfram með lenalídómíð og meolfalan á skammtastigi -1
Við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$. Ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2 eða -3) einu sinni á dag.

- *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð ^a
Fellur í $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar einu eiturrhifin sem koma fram eru daufkyrningafæð	Halda áfram með upphafsskammt af lenalídómíði einu sinni á dag
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturvekanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1 einu sinni á dag
Við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag.

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

- Viðhaldsmeðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT)

Hefja skal viðhaldsmeðferð með lenalídómíði eftir að fullnægjandi bati á blóðmynd hefur náðst í kjölfar samgena stofnfrumuígræðslu. 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.

- *Stigminnkandi skammtar*

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

^a Eftir 3 umferðir 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 á 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 á næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag.

- *Heildarfjöldi daufkyrninga – daufkyrningafæð*

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð ^a
Fellur í $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð

Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1 einu sinni á dag
Við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$ Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1 einu sinni á dag.

^aEf daufkyrnigafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrnigavaxtarþátt (e. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) og halda áfram með lenalídómíð af sama skammtastigi samkvæmt ákvörðun læknisins.

Mergæxli þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð er að ræða

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 25 mg til inntöku einu sinni á sólarhring 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 meðan á fyrstu 4 lotum meðferðar stendur og síðan 40 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 4 á hverju 28 daga tímabili. Læknar sem ávísa lyfinu skulu meta vandlega hvaða skammt af dexametasóni skal nota með hliðsjón af ástandi sjúklingsins 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 $\geq 30 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1
Við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastig -2 eða -3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammt en 5 mg einu sinni á dag.

• Heildarfjöldi daufkyrninga – daufkyrnigafæð

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð ^a
Fellur fyrst í $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar daufkyrnigafæð er eina eiturverkunin í blóði sem vart verður við	Halda áfram með lenalídómíð í upphafsskammti einu sinni á dag
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrnigafæð	Halda áfram með lenalídómíð á skammtastigi -1 einu sinni á dag
Við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$. Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1, -2 eða -3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammt en 5 mg einu sinni á dag.

^aEf daufkyrnigafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrnigavaxtarþátt (e. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) og halda áfram með lenalídómíð af sama skammtastigi samkvæmt ákvörðun læknisins.

Mergrangvöxtur

Ekki má hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 0,5 \times 10^9/l$ og/eða ef blóðflagnafjöldi er $< 25 \times 10^9/l$.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 10 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum.

• Stigmínkandi skammtar

Upphafsskammtur	10 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -1	5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 28 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -2	2,5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 28 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -3	2,5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 28 í endurteknum 28-daga lotum

• Blóðflagnafæð

Þegar blóðflögur Fallar í $<25 \times 10^9/l$	Ráðlögð viðbrögð Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Ná aftur $\geq 25 \times 10^9/l$ - $<50 \times 10^9/l$ tvisvar í ≥ 7 daga eða þegar blóðflagnafjöldi nær $<50 \times 10^9/l$	Halda áfram lenalídómíði á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1, -2 eða -3)

• Heildarfjöldi daufkyrninga – daufkyrningafæð

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga Fellur í $<0,5 \times 10^9/l$	Ráðlögð viðbrögð ^a Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram lenalídómíði á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1, -2 eða -3)

Meðferð með lenalídómíði hætt

Ef ekki verður að minnsta kosti minniháttar svörun rauðra blóðkorna innan 4 mánaða eftir að meðferð er hafin, sem kemur fram með að minnsta kosti 50% minnkun á þörf fyrir blóðgjafir eða, ef ekki er um blóðgjafir að ræða, 1 g/dl aukningu á blóðrauða, skal hætta meðferð með lenalídómíði.

Möttulfrumukrabbamein

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 25 mg til inntöku einu sinni á sólarhring á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum.

Stigmínkandi skammtar

Upphafsskammtur	25 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -1	20 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -2	15 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -3	10 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -4	5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -5	2,5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum ¹ 5 mg annan hvern dag á dögnum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum

¹Í löndum þar sem 2,5 mg hylki eru fánleg.

- *Blóðflagnafæð*

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla í $<50 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti
Ná aftur $\geq 60 \times 10^9/l$	Halda áfram lenalídómíði á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1)
Við hvert síðara fall niður fyrir $50 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti.
Ná aftur $\geq 60 \times 10^9/l$	Halda áfram lenalídómíði á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3, -4, -5). Ekki nota lægri skammta en á skammtastigi -5

- *Heildarfjöldi daufkyrninga – daufkyrningafæð*

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð ^a
Fellur í $<1,0 \times 10^9/l$ í a.m.k. 7 daga eða Fellur í $<1,0 \times 10^9/l$ ásamt sóttthita (líkamshiti $\geq 38,5^\circ\text{C}$) eða Fellur í $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti
Nær aftur $\geq 1 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1)
Við hvert síðara fall niður fyrir $1,0 \times 10^9/l$ í a.m.k. 7 daga eða við fall í $<1,0 \times 10^9/l$ ásamt sóttthita (líkamshiti $\geq 38,5^\circ\text{C}$) eða fall í $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3, -4, -5). Ekki nota lægri skammta en á skammtastigi -5

Eitilbúaeitilæxli

Ekki má hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1 \times 10^9/l$ og/eða ef blóðflagnafjöldi er $< 50 \times 10^9/l$ nema ef það er af völdum íferðar eitilæxlis í beinmerg.

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 20 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum í allt að 12 lotur af meðferð. Ráðlagður upphafsskammtur af rituximabi er 375 mg/m² í bláæð (i.v.) í hverri viku í lotu 1 (dagar 1, 8, 15 og 22) og á degi 1 í hverri 28 daga lotu í lotum 2 til 5.

- *Stigminnkandi skammtar*

Upphafsskammtur	20 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -1	15 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -2	10 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum
Skammtastig -3	5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum

Sjá viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir upplýsingar um aðlögun skammta vegna eiturverkana rituximabs.

- *Blóðflagnaæð*

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla í $<50 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti
Ná aftur $\geq 50 \times 10^9/l$	Halda áfram lenalídómíði á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1)
Við hvert síðara fall niður fyrir $50 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti.
Ná aftur $\geq 50 \times 10^9/l$	Halda áfram lenalídómíði á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3). Ekki nota lægri skammta en á skammtastigi -3

- *Heildarfjöldi daufkyrninga – daufkyrningaæð*

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð ^a
Fellur í $<1,0 \times 10^9/l$ í a.m.k. 7 daga eða Fellur í $<1,0 \times 10^9/l$ ásamt sótthita (líkamshiti $\geq 38,5^\circ\text{C}$) eða Fellur í $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti
Nær aftur $\geq 1 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1)
Við hvert síðara fall niður fyrir $1,0 \times 10^9/l$ í a.m.k. 7 daga eða við fall í $<1,0 \times 10^9/l$ ásamt sótthita (líkamshiti $\geq 38,5^\circ\text{C}$) eða fall í $<0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3). Ekki nota lægri skammta en á skammtastigi -3

^a Þegar einu eitruhrifin sem koma fram eru daufkyrningaæð skaltu bæta við G-CSF að mati lækisins.

Möttulfrumukrabbamein eða Eitilbúaaitilæxli

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Allir sjúklingar skulu fá fyrirbyggjandi meðferð gegn æxlislýsuheilkenni (allópúrínól, rasburicase eða samsvarandi lyf samkvæmt opinberum leiðbeiningum og nægan vökva (til inntöku) fyrstu vikuna í fyrstu lotu eða í lengra tímabil samkvæmt klínískri ábendingu. Til að fylgjast með þróun æxlislýsuheilkennis skal framkvæma blóðrannsókn (chemistry panel) hjá sjúklingum vikulega í fyrstu lotu og samkvæmt klínískri ábendingu.

Halda má áfram meðferð með lenalídómíði (í sama skammti) hjá sjúklingum með æxlislýsuheilkenni samkvæmt mælingum á rannsóknarstofu eða 1. stigs klínískt æxlislýsuheilkenni eða minnka skammtinn um eitt skammtastig og halda áfram með lenalídómíð samkvæmt mati lækis. Hefja skal kröftuga vökvagjöf í bláæð og veita viðeigandi lækisfræðilega meðferð samkvæmt stöðluðum staðbundnum verklagsreglum, þar til tekist hefur að leiðrétta óeðlileg gildi blóðsalta. Meðferð með rasburicase kann að vera nauðsynleg til að draga úr þvagsýrudreyra.

Læknir tekur ákvörðun um sjúkrahúsinnlögn sjúklings.

Hjá sjúklingum með 2. til 4. stigs klínískt æxlislýsuheilkenni skal gera hlé á meðferð með lenalídómíði og framkvæma blóðrannsókn vikulega eða samkvæmt klínískum ábendingum. Hefja skal kröftuga vökvagjöf í bláæð og veita viðeigandi lækisfræðilega meðferð samkvæmt stöðluðum staðbundnum verklagsreglum, þar til tekist hefur að leiðrétta óeðlileg gildi blóðsalta. Læknir tekur ákvörðun um meðferð með rasburicase og sjúkrahúsinnlögn sjúklings. Þegar æxlislýsuheilkennið hefur hjaðnað í stig 0 skal hefja meðferð með lenalídómíði að nýju á næsta skammtastigi fyrir neðan samkvæmt mati lækis (sjá kafla 4.4).

Æxlisertingarviðbrögð (e. Tumour flare reaction (TFR))

Halda má meðferð með lenalídómíði áfram hjá sjúklingum með TFR á stigi 1 eða 2 án þess að gera hlé eða aðlaga skammta, samkvæmt mati lækis. Hefja má meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), barksterum með takmarkaðan verkunartíma og/eða sterkum verkjalyfjum, samkvæmt mati lækis. Hjá sjúklingum með TFR á stigi 3 eða 4 skal gera hlé á meðferð með lenalídómíði og hefja meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum, barksterum og/eða sterkum verkjalyfjum. Þegar TFR hefur hjaðnað í ≤ 1 . stig skal hefja meðferð með lenalídómíði að nýju á sama skammtastigi það sem eftir er

lotunnar. Hægt er að veita sjúklingum meðferð við einkennum samkvæmt leiðbeiningum um meðferð TFR á 1. og 2. stigi (sjá kafla 4.4).

Allar ábendingar

Þegar um aðrar 3. eða 4. stigs eiturvekanir er að ræða, sem talið er að séu í tengslum við lenalídómíð, skal hætta meðferð og eingöngu hefja hana að nýju á næsta skammtastigi fyrir neðan þegar eiturvekanir hafa minnkað niður í ≤ 2 . stigs eiturvekanir, en það fer eftir mati læknis.

Íhuga skal að gera hlé á meðferð með lenalídómíði eða stöðva meðferð ef um 2. eða 3. stigs húðútbrot er að ræða. Ef um ofnæmisjúg er að ræða, bráðaofnæmisviðbrögð, 4. stigs húðútbrot, útbrot með húðflögnun eða blöðrumyndun, eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi eða lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) skal hætta meðferð með lenalídómíði og ekki hefja hana að nýju hafi meðferð verið hætt vegna slíkra viðbragða.

Sérstakir hópar

Börn

Lenalidomid WH má ekki nota hjá börnum og unglingum frá fæðingu að 18 ára aldri vegna þess að upplýsingar um öryggi liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Fyrirliggjandi lyfjavarfafræðilegar upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2. Lenalídómíð hefur verið notað í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með mergæxli allt að 91 árs aldri, hjá sjúklingum með mergrangvöxt allt að 95 ára aldri og hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein allt að 88 ára aldri (sjá kafla 5.1).

Þar sem meiri líkur eru á minnkaðri nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum ætti að gæta varúðar við val skammta og hyggilegt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi.

Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

Sjúklinga á aldrinum 75 ára og eldri með nýgreint mergæxli skal meta vandlega áður en meðferð er ráðgerð (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með dexametasóni er upphafsskammtur af dexametasóni 20 mg/sólarhring á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga meðferðarloftu.

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem eru á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni.

Hjá sjúklingum á aldrinum 75 ára og eldri með nýgreint mergæxli sem fengu lenalídómíð var hærri tíðni alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð var hætt.

Hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli þoldist samsett meðferð með lenalídómíði verr hjá sjúklingum eldri en 75 ára samanborið við þá sem voru yngri. Þessir sjúklingar hættu oftast á meðferðinni vegna þess að þeir þoldu hana ekki (3. eða 4. stigs aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir) en sjúklingar <75 ára.

Mergæxli: sjúklingar þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð er að ræða

Ekki var marktækur munur á hundradshluta sjúklinga með mergæxli, 65 ára eða eldri milli lenalídómíð/dexametasón hópsins og lyfleysu/dexametasón hópsins. Það sást enginn heildarmunur á öryggi og verkun milli þessara sjúklinga og yngri sjúklinga, en ekki er hægt að útiloka meiri áhættu fyrir eldri einstaklinga.

Mergrangvöxtur

Hjá sjúklingum með mergrangvöxt sem fengu meðferð með lenalídómíði sást enginn heildarmunur á

öryggi og verkun milli sjúklinga eldri en 65 ára og yngri sjúklinga.

Möttulfrumkrabbamein

Hjá sjúklingum með möttulfrumkrabbamein sem fengu meðferð með lenalídómíði sást enginn heildarmunur á öryggi og verkun milli sjúklinga 65 ára og eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Eitilbúaeitilæxli

Hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli sem fengu meðferð með lenalídómíði ásamt rituximabi er heildartíðni aukaverkana svipuð hjá sjúklingum 65 ára og eldri og sjúklingum yngri en 65 ára. Enginn heildarmunur á verkun kom í ljós á milli aldurshópanna tveggja.

- Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Lenalídómíð er fyrst og fremst skilið út um nýru; sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi á hærrí stigum geta hafa skert þol fyrir meðferð (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar við val skammta og eftirlit með nýrnastarfsemi er ráðlagt.

Skammtaaðlögunar er ekki þörf fyrir sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi og mergæxli, mergrangvöxt, möttulfrumkrabbamein eða eitilbúaeitilæxli.

Eftirfarandi skammtaaðlögun er ráðlögð við upphaf meðferðar og meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með miðlungi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða lokastignýrnabilun.

Engin reynsla er af nýrnasjúkdómi á lokastigi (CLcr <30 ml/mín., sem þarfnast blóðskilunar) í 3. stigs rannsóknum.

Mergæxli

Nýrnastarfsemi (CLcr)	Skammtaaðlögun
Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (30 ≤ CLcr < 50 ml/mín.)	10 mg einu sinni á dag ¹
Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín., skilun óþörf)	7,5 mg einu sinni á dag ² 15 mg annan hvern dag
Lokastignýrnabilun (CLcr <30 ml/mín., þörf fyrir skilun)	5 mg einu sinni á dag. Á skilunardögum ber að gefa skammtinn eftir skilun.

¹ Hækka má skammtinn í 15 mg einu sinni á dag að loknum 2 lotum ef sjúklingur svarar ekki meðferð og þolir hana.

² Í löndum þar sem 7,5 mg hylki eru fánleg.

Mergrangvöxtur

Nýrnastarfsemi (CLcr)	Skammtaaðlögun	
Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (30 ≤ CLcr < 50 ml/mín.)	Upphafsskammtur	5 mg einu sinni á dag (1.-21. dagur endurtekinna 28-daga lota)
	Skammtastig -1*	2,5 mg einu sinni á dag (1.-28. daga endurtekinna 28-daga lota)
	Skammtastig -2*	2,5 mg annan hvern dag (1.-28. daga endurtekinna 28-daga lota)
Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín., skilun óþörf)	Upphafsskammtur	2,5 mg einu sinni á dag (1.-21. dagur endurtekinna 28-daga lota)

	Skammtastig -1*	2,5 mg annan hvern dag (1.-28. daga endurtekinna 28-daga lota)
	Skammtastig -2*	2,5 mg tvisvar í viku (1.-28. daga endurtekinna 28-daga lota)
Lokastignýrnabilun (CLcr <30 ml/mín., þörf fyrir skilun)	Upphafsskammtur	2,5 mg einu sinni á dag (1.-21. dagur endurtekinna 28-daga lota)
Á blóðskilunardögum skal gefa skammtinn eftir blóðskilun	Skammtastig -1*	2,5 mg annan hvern dag (1.-28. daga endurtekinna 28-daga lota)
	Skammtastig -2*	2,5 mg tvisvar í viku (1.-28. daga endurtekinna 28-daga lota)

* Ráðlögð skref til skammtaminnkunar meðan á meðferð stendur og þegar meðferð er hafin að nýju, til að meðhöndla 3. eða 4. stigs dauftyrmingafæð eða blóðflagnafæð eða aðrar 3. eða 4. stigs eiturvekanir sem taldar eru tengjast lenalídómíði, eins og lýst er hér að ofan

Möttulfrumkrabbamein

Nýrnastarfsemi (CLcr)	Skammtaáðlögun (1.-21. dagur endurtekinna 28-daga lota)
Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/mín.)	10 mg einu sinni á dag ¹
Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín., skilun óþörf)	7,5 mg einu sinni á dag ² 15 mg annan hvern dag
Lokastignýrnabilun (CLcr <30 ml/mín., þörf fyrir skilun)	5 mg einu sinni á dag. Á skilunardögum ber að gefa skammtinn eftir skilun.

¹ Hækka má skammtinn í 15 mg einu sinni á dag að loknum 2 lotum ef sjúklingur svarar ekki meðferð og þolir hana.

² Í löndum þar sem 7,5 mg hylki eru fáanleg.

Eitilbúaeitilæxli

Nýrnastarfsemi (CLcr)	Skammtaáðlögun (1.-21. dagur endurtekinna 28-daga lota)
Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/mín.)	10 mg einu sinni á dag ^{1,2}
Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mín., skilun óþörf)	5 mg einu sinni á dag.
Lokastignýrnabilun (CLcr < 30 ml/mín., þörf fyrir skilun)	5 mg einu sinni á dag. Á skilunardögum ber að gefa skammtinn eftir skilun.

¹ Hækka má skammtinn í 15 mg einu sinni á dag að loknum 2 lotum ef sjúklingur þolir meðferð.

² Hjá sjúklingum sem fá upphafsskammtinn 10 mg, ef um er að ræða skammtaminnkun til að meðhöndla 3. eða 4. stigs dauftyrmingafæð eða blóðflagnafæð eða aðrar 3. eða 4. stigs eiturvekanir sem taldar eru tengjast lenalídómíði, skal ekki gefa skammta sem eru minni en 5 mg annan hvern dag eða 2,5 mg einu sinni á dag.

Eftir að meðferð með lenalídómíði hefst skal aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, með tilliti til þess hvernig hver og einn þolir meðferðina, eins og lýst er hér fyrir ofan.

• Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Það hafa ekki verið gerðar formlegar rannsóknir á lenalídómíði hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því eru ekki neinar sérstakar skammtaráðleggingar.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka á Lenalidomid WH hylki um munn um það bil á sama tíma dags á þeim dögum sem skammtaáætlunin gerir ráð fyrir. Hvorki má opna, brjóta né tyggja hylkin. Hylkin skal gleypa heil, helst með vatni, með eða án fæðu.

Mælt er með því að þrýsta eingöngu á annan enda hylkisins þegar það er tekið úr þynnupakkningunni til þess að draga úr hættunni á því að hylkið aflagist eða brotni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þungaðar konur.
- Konur sem geta orðið þungaðar, nema þegar farið er eftir öllum fyrirmælum varðandi áætlun um getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar lenalídómíð er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, verður að hafa samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfs til hliðsjónar áður en byrjað er að veita meðferð.

Þungunaraðvörun

Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni sem vitað er að veldur vansköpun hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Lenalídómíð veldur svipaðri vansköpun í öpum og þeirri sem skýrt er frá með talídómíði (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ef lenalídómíð er tekið á meðgöngu má búast við vanskapandi áhrifum þess á menn.

Allir sjúklingar verða að fara eftir öllum fyrirmælum varðandi áætlun um getnaðarvörn, nema að áreiðanleg sönnun sé fyrir því að sjúklingurinn geti ekki orðið barnshafandi.

Forsendur fyrir því að konur teljist ekki vera á barneignaraldri

Kona, sem er sjúklingur eða maki karlkynssjúklings, er talin vera á barneignaraldri nema hún uppfylli að minnsta kosti eitt af eftirfarandi skilyrðum:

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

Ráðleggingar

Konur á barneignaraldri mega ekki nota lenalídómíð nema öll eftirfarandi skilyrði séu uppfyllt:

- Hún skilur að búist er við hættu á vansköpun hjá ófædda barninu.
- Hún skilur þörfina á öruggum getnaðarvörnum, samfellt í að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, allan tímann meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð lýkur.
- Þó svo að kona á barneignaraldri hafi ekki blæðingar verður hún að fara eftir öllum ráðleggingum varðandi örugga getnaðarvörn.
- Hún ætti að vera fær um að fara eftir fyrirmælum um öruggar getnaðarvarnir.
- Hún hefur verið upplýst og skilur mögulegar afleiðingar þungunar og þörfina á að leita strax ráða ef hætta er á þungun.
- Hún skilur þörfina á að hefja meðferðina strax og lenalídómíð hefur verið afhent eftir að neikvætt þungunarpróf hefur verið tekið.
- Hún skilur þörfina fyrir og samþykkir að fara í þungunarpróf á að minnsta kosti 4 vikna fresti að frátöldum tilvikum um staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum.
- Hún staðfestir að hún skilji hættuna og nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem tengjast notkun lenalídómíðs.

Hjá karlkynssjúklingum sem taka lenalídómíð hafa lyfjahvarfafraðilegar upplýsingar sýnt að lenalídómíð er til staðar í sæði hjá mönnum í hverfandi magni meðan á meðferð stendur og greinist ekki í sæði hjá heilbrigðum einstaklingum 3 dögum eftir að töku lyfsins er hætt (sjá kafla 5.2). Til öryggis og með tilliti til sérstakra hópa sem hafa lengdan brotthvarfstíma svo sem vegna skertrar nýrnastarfsemi, verða karlkynssjúklingar sem taka lenalídómíð að uppfylla eftirfarandi skilyrði:

- Skilja að búist er við hættu á vansköpun ef stundað er kynlíf með þungaðri konu eða konu á barneignaraldri.
- Skilja nauðsyn þess að nota smokka ef kynlíf er stundað með þungaðri konu eða konu á barneignaraldri sem ekki notar örugga getnaðarvörn (jafnvel þó að karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð), meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 daga eftir að gert er hlé á meðferð og/eða meðferð hætt.
- Skilja að ef kona verður þunguð af hans völdum meðan hann er í meðferð með Lenalidomid WH eða stuttu eftir að hann hættir að taka Lenalidomid WH, þarf hann að láta lækinn sem sér um meðferðina vita án tafar og að mælt er með því að konan fari til læknis sem hefur sérmenntun eða reynslu af vanskapanafraðum, til að fá hans álit og ráðgjöf.

Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að tryggja hvað varðar konur á barneignaraldri:

- Sjúklingurinn fari eftir fyrirmælum varðandi áætlun um getnaðarvörn, þar með talin staðfesting á að skilningur hennar sé viðunandi
- Sjúklingurinn hafi samþykkt fyrrgreind skilyrði

Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota að minnsta kosti eina örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og þangað til að minnsta kosti 4 vikum eftir að meðferð með lenalídómíði er hætt og jafnvel ef hlé þarf að gera á skömmtum, nema sjúklingurinn samþykki að stunda algjört og langvarandi skírlífi og slíkt sé staðfest mánaðarlega. Ef sjúklingur notar ekki öruggar getnaðarvarnir, verður að vísa honum til heilbrigðisstarfsmanns er hlotið hefur þjálfun í ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir, til að hefja notkun getnaðarvarna.

Eftirfarandi eru dæmi um hentugar getnaðarvarnir:

- Vefjalyf
- Lykkja í leg sem inniheldur levónorgestrel
- Medróxýprógesterónasetat forðalyf
- Ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
- Kynmök eingöngu við sambylismann sem gengist hefur undir ófrjósemisaðgerð; árangur ófrjósemisaðgerðarinnar verður að staðfesta með tveimur neikvæðum greiningum á sæði
- Getnaðarvarnarpillur sem hindra egglos og innihalda eingöngu prógestógen (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, mergrangvöxt og möttulfrumukrabbamein sem eru í meðferð með lenalídómíði einu sér, er inntaka á samsettri getnaðarvarnarpillu ekki ráðlögð (sjá einnig kafla 4.5). Ef sjúklingur notar samsetta getnaðarvarnarpillu ætti sjúklingur að breyta yfir í eina af öruggu aðferðunum sem koma fram hér að ofan. 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 við samhliða meðferð með dexametasóni (sjá kafla 4.5).

Lyf til ísetningar í vef (vefjalyf) og levónorgestrel-lykkjur til notkunar í leg tengjast aukinni hættu á sýkingu við ísetningu og óreglulegar blæðingar frá legi. Hugleiða ætti fyrirbyggjandi notkun sýklalyfja sérstaklega hjá sjúklingum með daufkyrningafæð.

Notkun kopar-lykkju er almennt ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar hættu á sýkingu við ísetningu og tap á tíðablóði getur skapað vandamál hjá sjúklingum með daufkyrningafæð eða blóðflagnaflæð.

Þungunarpróf

Þungunarpróf skulu framkvæmd undir eftirliti læknis skv. viðteknum venjum, með 25 m. a.e./ml lágmarksnæmi, hjá konum á barneignaraldri eins og lýst er hér fyrir neðan. Þessar kröfur eru einnig gerðar til kvenna á barneignaraldri sem stunda algjört og langvarandi skírlífi. Best væri að framkvæma þungunarpróf, gefa út lyfseðil og afhenda lyfið sama daginn. Afhenda skal konum á barneignaraldri lenalídómíð innan 7 daga frá útgáfu lyfseðils.

Áður en byrjað er á meðferð

Það verður að framkvæma þungunarpróf hjá læknum, þegar lenalídómíði er ávísað, eða innan við 3 dögum áður en farið er til læknisins, þegar sjúklingurinn hefur verið að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 4 vikur. Prófið verður að tryggja að konan sé ekki þunguð þegar hún hefur meðferð með lenalídómíði.

Eftirfylgni og lok meðferðar

Þungunarpróf undir eftirliti læknis skal endurtekið á að minnsta kosti 4 vikna fresti, þar með talið að minnsta kosti 4 vikum eftir að meðferð lýkur, að frátöldum tilvikum um staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum. Það ætti að framkvæma þessi þungunarpróf á þeim degi sem lyfinu er ávísað eða innan 3 daga fyrir heimsóknina til læknisins.

Viðbótarvarúðarreglur

Það verður að fyrirskipa sjúklingum að gefa aldrei öðrum lyfið og að afhenda lyfjafræðingi öll ónotuð hylki að meðferð lokinni til öruggrar förgunar.

Sjúklingar mega ekki gefa blóð, sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þ.m.t. í meðferðarhléum) og í að minnsta kosti 7 daga eftir að notkun lenalídómíðs er hætt.

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar eða hylkisins.

Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 6.6).

Fræðsluefni, takmarkanir á ávísun og dreifingu

Til að aðstoða sjúklinga til að forðast að útsetja föstur fyrir lenalídómíði, mun handhafi markaðsleyfis útvega fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að skerpa á aðvörunum varðandi vansköpunarvaldandi áhrif lenalídómíðs sem búist er við, til að útvega ráðleggingar varðandi getnaðarvarnir áður en meðferð er hafin og til að útvega leiðbeiningar varðandi nauðsyn þungunarprófa. Lækninum sem ávísar lyfinu ber að upplýsa sjúklinga um þá hættu sem búist er við á vansköpun og þau ströngu fyrirmæli varðandi getnaðarvarnir sem reglur um getnaðarvarnir kveða á um og afhenda sjúklingum bækling með viðeigandi fræðsluefni, sjúklingakort og/eða samsvarandi tæki í samræmi við það kerfi sem er í hverju landi varðandi sjúklingakort. Í samráði við lyfjafyrivöld hefur verið komið á stýrðri aðgangsaætlun sem felur í sér notkun sjúklingakorts og/eða samsvarandi tækja til eftirlits með ávísun og dreifingu og söfnun upplýsinga varðandi ábendingar til þess að fylgjast með notkun utan samþykktar ábendinga í hverju landi fyrir sig. Ákjósanlegast er að þungunarpróf, ávísun lyfsins og afgreiðsla fari fram á sama degi. Afgreiðsla lenalídómíðs til kvenna á barneignaraldri á að fara fram innan 7 daga frá ávísun lyfsins og eftir að þungunarpróf, sem gert hefur verið undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns, hefur reynst neikvætt. Ávísa má lyfinu fyrir að hámarki 4 vikna meðferð fyrir konur á barneignaraldri samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar (sjá kafla 4.2) og fyrir að hámarki 12 vikna meðferð fyrir alla aðra sjúklinga.

Önnur sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjartadrep

Greint hefur verið frá hjartadrepi hjá sjúklingum á meðferð með lenalídómíði, einkum sjúklingum með þekkta áhættuþætti og á fyrstu 12 mánuðunum þegar það er notað í samsettri meðferð með dexametasóni. Fylgjast skal vel með sjúklingum með þekkta áhættuþætti – þ.m.t. sögu um segamyndun - og gera það sem hægt er til að lágmarka þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háan blóðþrýsting og há blóðfitugildi).

Segarek í bláæðum og slagæðum

Hjá sjúklingum með mergæxli tengist samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns aukinni hættu á bláæðasegareki (aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegareki). Hættan á bláæðasegareki sást í minni mæli í samsettri meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni.

Hjá sjúklingum með mergæxli, mergrangvöxt og möttulfrumkrabbamein, tengdist meðferð með lenalídómíði einu sér minni hættu á bláæðasegareki (aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegareki), en hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu samsetta meðferð með lenalídómíði (sjá kafla 4.5 og 4.8).

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.

Því skal fylgjast vel með sjúklingum með þekkta áhættuþætti – þ.m.t. sögu um segamyndun - og gera það sem hægt er til að lágmarka þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háan blóðþrýsting og há blóðfitugildi). Samhliða gjöf rauðkornavaka eða saga um segarek getur líka aukið hættu á segareki hjá þessum sjúklingum. Því skal gæta varúðar við notkun rauðkornavaka, eða annarra lyfja er geta aukið hættuna á segamyndun, eins og uppbótarmeðferð með hormónum hjá sjúklingum með mergæxli sem fá lenalídómíð ásamt dexametasóni. Þéttni blóðrauða yfir 12 g/dl ætti að leiða til stöðvunar á notkun rauðkornavaka.

Sjúklingum og læknum er ráðlagt að fylgjast með einkennum segareks. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknishjálpar ef þeir fá einkenni eins og mæði, verk fyrir brjósti, bólgu í handlegg eða fæti. Ráðlögð er gjöf fyrirbyggjandi segavarnarlyfja, sérstaklega hjá sjúklingum með fleiri áhættuþætti tengda segareki. Akvörðun um fyrirbyggjandi segavarnaráðstafanir ætti að taka að undangengnu nákvæmu mati á áhættuþáttum einstakra sjúklinga.

Ef blóðsegarek á sér stað skal hætta meðferð og veita hefðbundna segavarnandi meðferð. Þegar jafnvægi hefur náðst á segavarnandi meðferð hjá sjúklingnum og afleiðingar segareksins hafa verið meðhöndlaðar má hefja lenalídómíð meðferð að nýju með upprunalegum skömmtum ef ávinnings/áhættumat leyfir. Sjúklingurinn skal vera áfram á segavarnandi meðferð svo lengi sem hann er á meðferð með lenalídómíði.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá lungnaháþrýstingi, sem í sumum tilvikum leiddi til dauða, hjá sjúklingum á meðferð með lenalídómíði. Meta skal sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um undirliggjandi hjarta- og lungnasjúkdóma áður en meðferð með lenalídómíði er hafin og meðan á henni stendur.

Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

Helstu skammtatakmarkandi eiturvekanir af lenalídómíði eru daufkyrningafæð og blóðflagnafæð. Heildartalningu blóðkorna, þ.m.t. hvítra blóðkorna ásamt deilitalningu, talningu blóðflagna, mælingu á blóðrauða og blóðkornahlutfalli skal gera við upphaf meðferðar með lenalídómíði, síðan vikulega fyrstu 8 vikurnar og mánaðarlega eftir það, til þess að hafa eftirlit með frumufækkun. Hjá sjúklingum með möttulfrumkrabbamein ætti eftirlit að fara fram á 2 vikna fresti í lotum 3 og 4 og síðan við upphaf hverrar lotu. Hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli á eftirlit að fara fram vikulega fyrstu 3 vikurnar í lotu 1 (28 daga), á 2 vikna fresti í lotum 2 til 4 og síðan við upphaf hverrar lotu eftir það. Þörf gæti verið á að gera hlé á og/eða minnka skammtinn (sjá kafla 4.2).

Ef um daufkyrningafæð er að ræða, ætti lækurinn að íhuga notkun vaxtarþátta við meðferð sjúklingsins. Ráðleggja skal sjúklingum að láta strax vita ef þeir fá hita.

Sjúklingum og læknum er 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 (sjá kafla 4.8, Blæðingasjúkdómar).

Gæta skal varúðar ef lenalídómíð er notað samhliða öðrum mergbælandi lyfjum.

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu á

viðhaldsmeðferð með lenalídómíði

Aukaverkanirnar úr CALGB 100104 fólu í sér tilvik sem tilkynnt var um eftir háskammtameðferð með melfalani og ASCT (HDM/ASCT) auk tilvika frá viðhaldstímabilinu. Önnur greining sýndi fram á tilvik sem fram komu eftir upphaf viðhaldsmeðferðar. Í IFM 2005-02 voru aukaverkanirnar eingöngu frá viðhaldstímabilinu.

Almennt sást daufkyrningafæð á 4. stigi oftar í örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en í örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu í rannsóknunum þar sem lagt var mat á viðhaldsmeðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli sem gengist hafa undir samgena stofnfrumuígræðslu (32,1% samanborið við 26,7% [16,1% samanborið við 1,8% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar] í CALGB 100104 og 16,4% samanborið við 0,7% í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð). Tilkynnt var um aukaverkanir af völdum daufkyrningafæðar meðan á meðferð stóð sem leiddu til þess að meðferð með lenalídómíði var stöðvuð hjá 2,2% sjúklinga í CALGB 100104 og 2,4% sjúklinga í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð. Tilkynnt var um svípaða tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi með hita hjá örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lenalídómíð og örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu í báðum rannsóknunum (0,4% samanborið við 0,5% [0,4% samanborið við 0,5% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar] í CALGB 100104 og 0,3% samanborið við 0% í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð). Ráðleggja skal sjúklingum að láta vita án tafar ef þeir fá hita og þörf getur verið á að stöðva meðferð og/eða minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Blóðflagnafæð á 3. eða 4. stigi sást oftar í örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en í örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu í rannsóknum þar sem lagt var mat á viðhaldsmeðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli sem gengist hafa undir samgena stofnfrumuígræðslu (37,5% samanborið við 30,3% [17,9% samanborið við 4,1% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar] í CALGB 100104 og 13,0% samanborið við 2,9% í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð). Sjúklingum og læknum er ráðlagt að athuga öll teikn og einkenni blæðinga, þ.m.t. depilblæðingar og blóðnasir, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu valdið blæðingum (sjá kafla 4.8, Blæðingasjúkdómar).

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu sem eru á lenalídómíði í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni

Tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi var lægri í arminum sem fékk lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni (RVd) samanborið við Rd samanburðararminn (2,7% samanborið við 5,9%) í SWOG S0777 rannsókninni. Tíðni daufkyrningafæðar með hita á 4. stigi var svipuð í RVd arminum og Rd arminum (0,0% samanborið við 0,4%). Ráðleggja skal sjúklingum að láta vita án tafar ef þeir fá hita og þörf getur verið á að stöðva meðferð og/eða minnka skammta (sjá kafla 4.2).

Tíðni blóðflagnafæðar á 3. eða 4. stigi var hærri í RVd arminum samanborið við Rd samanburðar- arminn (17,2% samanborið við 9,4%).

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með lágskammta dexametasóni

Daufkyrningafæð á 4. stigi sást sjaldnar í örmunum sem fengu lenalídómíð ásamt dexametasóni en í samanburðarminum (8,5% í Rd [samfelld meðferð] og Rd18 [meðferð í 18 fjögurra vikna lotum] samanborið við 15% í melfalan/prednisón/talídómíð arminum, sjá kafla 4.8). Tilvik 4. stigs daufkyrningafæðar með hita voru í samræmi við samanburðararminn (0,6 % í Rd og Rd18 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði/dexametasóni samanborið við 0,7% í arminum sem fékk melfalan/prednisón/talídómíð, sjá kafla 4.8).

Blóðflagnafæð á 3. eða 4. stigi sást í minni mæli í Rd og Rd18 örmunum en í samanburðarminum (8,1% samanborið við 11,1%, talið upp í sömu röð).

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli tengist samsett meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni hærri tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar (34,1% í

melfalan, prednisón og lenalídómíð arminum og þar næst sjúklingum sem fengu lenalídómíð [MPR+R] og melfalan, prednisón og lenalídómíð og þar næst sjúklingum sem fengu lyfleysu [MPR+p] samanborið við 7,8% hjá sjúklingum sem fengu MPP+p-meðferð, sjá kafla 4.8). Tilvik 4. stigs daufkyrningafæðar með hita komu sjaldan fyrir (1,7% hjá sjúklingum sem fengu MPR+R/MPR+p meðferð samanborið við 0,0% hjá sjúklingum sem fengu MPP+p meðferð, sjá kafla 4.8).

Samsett meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni hjá sjúklingum með mergæxli tengist hærrí tíðni 3. og 4. stigs blóðflagnafæðar (40,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með MPR+R/MPR+p, samanborið við 13,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með MPP+p, sjá kafla 4.8).

- Mergæxli: sjúklingar þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð er að ræða
Samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns hjá sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið að minnsta kosti eina fyrri meðferð tengist hærrí tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi (5,1% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lenalídómíði/dexametasóni miðað við 0,6% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lyfleysu/ dexametasóni; sjá kafla 4.8). Daufkyrningafæð á 4. stigi ásamt hita kom sjaldan fyrir (0,6% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lenalídómíði/dexametasóni miðað við 0,0% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lyfleysu/dexametasóni; sjá kafla 4.8).

Samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns hjá sjúklingum með mergæxli tengist hærrí tíðni blóðflagnafæðar á 3. og 4. stigi (annars vegar 9,9% og hins vegar 1,4% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lenalídómíði/dexametasóni miðað við 2,3% og 0,0% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lyfleysu/dexametasóni; sjá kafla 4.8).

- Mergrangvöxtur
Meðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með mergrangvöxt tengist hærrí tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar samanborið við sjúklinga sem fá lyfleysu (sjá kafla 4.8).

- Möttulfrumukrabbamein
Meðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein tengist hærrí tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar samanborið við sjúklinga í samanburðarminum (sjá kafla 4.8).

- Eitilbúaeitilæxli
Samsett meðferð með lenalídómíði og rituximabi hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli tengist hærrí tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar samanborið við sjúklinga í lyfleysu/rituximab arminum. Daufkyrningafæð ásamt hita og blóðflagnafæð á 3. og 4. stigi kom oftar fram í lenalídómíð/rituximab arminum (sjá kafla 4.8).

Skjaldkirtilssjúkdómar

Greint hefur verið frá tilvikum af vanstarfsemi skjaldkirtils og tilvikum af ofvirkni skjaldkirtils. Mælt er með ákjósanlegustu meðhöndlun á samverkandi sjúkdómum, sem hafa áhrif á starfsemi skjaldkirtils, áður en meðferð er hafin. Mælt er með mælingum á skjaldkirtilsstarfsemi áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á henni stendur.

Útlægur taugakvilli

Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði, sem vitað er að veldur alvarlegum útlægum taugakvilla.

Engin aukning á útlægum taugakvilla kom fram við notkun lenalídómíðs í samsettri meðferð með dexametasóni eða melfalani og prednisóni eða við lenalídómíð einlyfjameðferð eða langtímanotkun lenalídómíðs til meðferðar við nýlega greindu mergæxli.

Samsett meðferð með lenalídómíði, bortezómiþi til notkunar í bláæð og dexametasóni hjá sjúklingum með mergæxli tengist hærrí tíðni úttaugakvilla. Tíðnin var lægri þegar bortezómiþ var gefið undir húð. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.8 og og samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bortezómiþ.

Æxlisertingarviðbrögð og æxlislýsuheilkenni

Þar sem lenalídómíð hefur áhrif gegn æxlismyndun geta fylgikvillar æxlislýsuheilkenni komið fram. Greint hefur verið frá tilvikum um æxlislýsuheilkenni (TLS) og æxlisertingarviðbrögð (TFR), þar með talin banvæn tilfelli (sjá kafla 4.8). Þeir sjúklingar sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni og æxlisertingarviðbrögð eru þeir sjúklingar sem voru með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð. Gæta skal varúðar þegar meðferð með lenalídómíði er hafin hjá þessum sjúklingum. Fylgjast skyldi náið með þessum sjúklingum, sérstaklega meðan á fyrstu lotu stendur og þegar skammtar eru auknir, og viðhafa viðeigandi varúðarráðstafanir.

- Möttulfrumukrabbamein

Mælt er með nánu eftirliti og mati á æxlisertingarviðbrögðum. Sjúklingar sem hafa háan MIPI-stuðul (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) við greiningu eða stór æxli (að minnsta kosti eitt æxli sem er ≥ 7 cm þar sem þvermál er mest) við upphaf meðferðar, gætu átt æxlisertingarviðbrögð á hættu. Æxlisertingarviðbrögð geta líkst versnun sjúkdómsins. Sjúklingar í rannsóknum MCL-002 og MCL-001 sem fengu 1. og 2. stigs æxlisertingarviðbrögð fengu meðferð með barksterum, bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða sterkum verkjalyfjum til meðferðar við einkennum æxlisertingarviðbragða. Ákvörðunina um að veita meðferð við æxlisertingarviðbrögðum ber að taka eftir ítarlegt einstaklingsbundið klínískt mat á sjúklingnum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

- Eitilbúaeitilæxli

Mælt er með nánu eftirliti og mati á æxlisertingarviðbrögðum. Æxlisertingarviðbrögð geta líkst versnun sjúkdómsins. Sjúklingar sem fengu 1. og 2. stigs æxlisertingarviðbrögð fengu meðferð með barksterum, bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða sterkum verkjalyfjum til meðferðar við einkennum æxlisertingarviðbragða. Ákvörðunina um að veita meðferð við æxlisertingarviðbrögðum ber að taka eftir ítarlegt einstaklingsbundið klínískt mat á sjúklingnum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Mælt er með nánu eftirliti og mati á æxlisertingarviðbrögðum. Sjúklingar skulu fá nægan vökva og fyrirbyggjandi meðferð gegn æxlisertingarviðbrögðum auk vikulegra blóðrannsóknna meðan á fyrstu lotunni stendur eða lengur, samkvæmt klínískri ábendingu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Æxlisbyrði

- Möttulfrumukrabbamein

Ekki er mælt með notkun lenalídómíðs til meðferðar fyrir sjúklinga með mikla æxlisbyrði ef aðrir meðferðarmöguleikar eru fyrir hendi.

Snemmkomin dauðsföll

Í rannsókn MCL-002 var heildaraukning á snemmkomnum (innan 20 vikna) dauðsföllum. Aukin hætta er á snemmkomnum dauðsföllum hjá sjúklingum sem eru með mikla æxlisbyrði við upphaf meðferðar. Snemmkomin dauðsföll í lenalídómíðarminum voru 16/81 (20%) og snemmkomin dauðsföll í samanburðarminum voru 2/28 (7%). Að 52 viknum liðnum voru samsvarandi tölur 32/81 (40%) og 6/28 (21%) (sjá kafla 5.1).

Aukaverkanir

Í rannsókn MCL-002 var meðferð hætt meðan á meðferðarlotu 1 stóð hjá 11/81 (14%) sjúklingi með mikla æxlisbyrði í lenalídómíðarminum samanborið við 1/28 (4%) í samanburðarminum. Aðalástæða þess að meðferð var hætt í meðferðarlotu 1 hjá sjúklingum í lenalídómíðarminum sem voru með mikla æxlisbyrði voru aukaverkanir, 7/11 (64%).

Því skal hafa náið eftirlit með sjúklingum með mikla æxlisbyrði með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 4.8), þar með talið einkenni um æxlisertingarviðbrögð. Sjá kafla 4.2 varðandi aðlögun skammta vegna æxlisertingarviðbragða.

Mikil æxlisbyrði var skilgreind sem að minnsta kosti eitt æxli ≥ 5 cm í þvermál eða 3 æxli ≥ 3 cm.

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá tilfellum um ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum og alvarlegum viðbrögðum í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (Stevens Johnson syndrome (SJS)), húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis (TEN)) eða lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

(DRESS)) við notkun lenalídómíðs (sjá kafla 4.8).

Læknar sem ávísa lyfinu þurfa að gera sjúklingum grein fyrir einkennum þessara aukaverkana og ráðleggja þeim að leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá þessi einkenni. Hætta verður meðferð með lenalídómíði ef um ofnæmisþjúg, bráðaofnæmisviðbrögð, útbrot með flögnun eða blöðrumyndun er að ræða, eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi eða lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum og ekki skal hefja meðferð að nýju eftir að henni hefur verið hætt af þessum sökum. Íhuga skal að gera hlé á meðferð með lenalídómíði eða stöðva hana ef um annars konar viðbrögð í húð er að ræða en það fer eftir því hve alvarleg viðbrögðin eru. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum sem hafa sögu um ofnæmisviðbrögð þegar þeir hafa verið á meðferð með talidómíði, þar sem heimildir hafa greint frá hugsanlegu krossofnæmi milli lenalídómíðs og talidómíðs. Sjúklingar sem hafa fyrri sögu um alvarleg útbrot í tengslum við meðferð með talidómíði eiga ekki að fá meðferð með lenalídómíði.

Laktósaóþol

Lenalidomid WH hylki innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Önnur krabbamein (Second Primary Malignancies (SPM))

Í klínískum rannsóknum með lenalídómíði/dexametasóni hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu áður fengið meðferð kom fram aukning á öðrum krabbameinum (SPM) (3,98 á hver 100 einstaklingsár) miðað við samanburðarhóp (1,38 á hver 100 einstaklingsár). Þau krabbamein sem ekki voru ífarandi voru grunnfrumu- og þekjufrumuhúðkrabbamein. Krabbamein sem voru ífarandi voru aðallega illkynja föst æxli.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með nýlega greind mergæxli, sem ekki voru hæfir fyrir ígræðslu, hefur tíðni annarra blóðkrabbameina (tilvik bráðs kyrningahvítblæðis (AML) og mergrangvöxt (MDS) aukist 4,9-falt hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni fram að sjúkdómsversnun (1,75 á hver 100 einstaklingsár) samanborið við samsetta meðferð með melfalani og prednisóni (0,36 á hver 100 einstaklingsár).

Hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð (9 lotur) í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni kom fram 2,12-föld aukning á tíðni fastra æxla annarra krabbameina (1,57 á hver 100 einstaklingsár) samanborið við melfalan í samsettri meðferð með prednisóni (0,74 á hver 100 einstaklingsár).

Hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni fram að sjúkdómsversnun eða í 18 mánuði, var tíðni annarra blóðkrabbameina (0,16 á hver 100 einstaklingsár) ekki aukin samanborið við talidómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni (0,79 á hver 100 einstaklingsár).

Hjá sjúklingum sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni fram að sjúkdómsversnun eða í 18 mánuði, kom fram 1,3-föld aukning á tíðni fastra æxla annarra krabbameina (1,58 á hver 100 einstaklingsár) samanborið við talidómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni (1,19 á hver 100 einstaklingsár).

Hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni var nýgengishlutfall annarra blóðkrabbameina 0,00-0,16 á hver 100 einstaklingsár og nýgengishlutfall fastra æxla annarra krabbameina 0,21-1,04 á hver 100 einstaklingsár.

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 Lenalidomid WH er íhuguð við þessar aðstæður.

Tíðni illkynja blóðsjúkdóma, einkum AML, MDS og B-frumukrabbameins (þ.m.t. Hodgkins eitelfrumuæxla) var 1,31 á hver 100 einstaklingsár fyrir armana sem fengu lenalídómíð og 0,58 á hver 100 einstaklingsár fyrir armana sem fengu lyfleysu (1,02 á hver 100 einstaklingsár fyrir sjúklinga sem fengu lenalídómíð eftir samgena stofnfrumuígræðslu og 0,60 á hver 100 einstaklingsár

fyrir sjúklinga sem ekki fengu lenalídómíð eftir samgena stofnfrumuígræðslu). Tíðni fastra æxla annarra krabbameina var 1,36 á hver 100 einstaklingsár fyrir armana sem fengu lenalídómíð og 1,05 á hver 100 einstaklingsár fyrir armana sem fengu lyfleysu (1,26 á hver 100 einstaklingsár fyrir sjúklinga sem fengu lenalídómíð eftir samgena stofnfrumuígræðslu og 0,60 á hver 100 einstaklingsár fyrir sjúklinga sem ekki fengu lenalídómíð eftir samgena stofnfrumuígræðslu).

Áður en meðferð með lenalídómíði annaðhvort í samsettri meðferð með melfalani eða strax í kjölfar háskammta melfalans og samgena stofnfrumuígræðslu er hafin verður að hafa hættu á öðrum blóðkrabbameinum í huga. Læknar skulu meta sjúklinga vandlega fyrir meðferð og meðan á meðferð stendur með stöðluðum aðferðum til skimunar fyrir öðrum krabbameinum og hefja meðferð eins og við á.

Versnun yfir í brátt kyrningahvítblæði úr mergrangvexti (MDS) með litla- eða miðlungsmikla-1-hættu

- Kjarngerð
Grunnbreytur þ.m.t. flóknir frumuferðafræðilegir eiginleikar tengjast versnun yfir í bráðahvítblæði í mergfrumum hjá einstaklingum sem eru háðir blóðgjöfum og eru með brottfellingu 5q (Del 5q). Í samanlagðri greiningu á tveimur klínískum rannsóknum á notkun lenalídómíðs við mergrangvexti með litla- eða miðlungsmikla-1-hættu, var hætta á versnun yfir í bráðahvítblæði á 2 árum mest hjá þeim sem höfðu flókna frumuferðafræðilega eiginleika (38,6%). Áætluð tíðni versunar yfir í bráðahvítblæði á 2 árum hjá sjúklingum sem höfðu brottfellingu 5q (Del 5q) eingöngu var 13,8%, samanborið við 17,3% hjá sjúklingum með brottfellingu 5q (Del 5q) og einn annan afbrigðilegan frumuferðafræðilegan eiginleika.

Af þessu leiðir að ávinnings-/áhættuhlutfall fyrir lenalídómíð er ekki þekkt þegar mergrangvöxtur tengist brottfellingu 5q (Del 5q) ásamt flóknum frumuferðafræðilegum eiginleikum.

- TP53 staða
Hjá 20 til 25% sjúklinga sem eru með MDS með brottfellingu 5q (Del 5q) sem hefur minni hættu í för með sér, er TP53 stökkbreyting til staðar og tengist meiri hættu á versnun yfir í brátt kyrningahvítblæði (AML). Í greiningu sem gerð var að lokinni klínískri rannsókn á notkun lenalídómíðs við mergrangvexti með litla- eða miðlungsmikla-1-hættu (MDS-004), var tíðni versunar yfir í AML á 2 árum 27,5% hjá sjúklingum sem voru IHC-p53 jákvæðir (1% prófunargildi sterkrar kjarnalitunar, með ónæmisfræðilegri litun (IHC) á p53 próteininu í stað greiningar á TP53 stökkbreytingu) og 3,6% hjá sjúklingum sem voru IHC-p53 neikvæðir ($p = 0,0038$) (sjá kafla 4.8).

Versnun yfir í önnur krabbamein úr möttulfrumukrabbameini

Þegar um möttulfrumukrabbamein er að ræða er staðfest hætta á bráðu kyrningahvítblæði, B-frumu krabbameini og húðkrabbameinum öðrum en sortuæxli eftir meðferð með lenalídómíði.

Önnur krabbamein hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli

Í rannsókn á endurkomnu/þrálátu hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð (iNHL) sem einnig tók til sjúklinga með eitilbúaeitilæxli, kom ekki fram aukin hættu á öðrum krabbameinum í lenalídómíð/rituximab hópnum samanborið við lyfleysu/rituximab hópinn. Tíðni annarra blóðkrabbameina hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði var 0,29 á hver 100 einstaklingsár í lenalídómíð/rituximab arminum samanborið við 0,29 á hver 100 einstaklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu/rituximab. Tíðni annarra blóðkrabbameina auk fastra æxla annarra krabbameina (að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli) var 0,87 á hver 100 einstaklingsár í lenalídómíð/rituximab arminum samanborið við 1,17 á hver 100 einstaklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu/rituximab með miðgildi eftirfylgni sem nam 30,59 mánuðum (á bilinu 0,6 til 50,9 mánuðir).

Staðfest hætta er á húðkrabbameinum sem ekki eru sortuæxli, þ.m.t. flöguþekjukrabbameini í húð eða grunnfrumukrabbameini.

Læknar skulu fylgjast með sjúklingum með tilliti til myndunar annarra krabbameina. Íhuga skal hugsanlegan ávinning lenalídómíðs og hættuna á öðrum krabbameinum þegar meðferð

með lenalídómíði er íhuguð.

Lifrarsjúkdómar

Greint hefur verið frá lifrabílu, þ.m.t. banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð: bráðri lifrabílu, eitrunarlifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu, gallteppulifrabólgu og blandaðri frumueyðandi/gallteppulifrabólgu. Verkunarháttur alvarlegra eiturverkana lyfja á lifur er enn ekki þekktur en í sumum tilvikum gætu undirliggjandi veirusjúkdómar í lifur, hækkuð grunnildi lifrarsíma og mögulega meðferð með sýklalyfjum verið áhættuþættir.

Algennt var að greint væri frá óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa en yfirleitt var ekki um nein einkenni að ræða og gengu breytingarnar til baka þegar meðferð var hætt. Þegar gildin eru aftur orðin eins og þau voru við upphaf meðferðar má íhuga meðferð með minni skammti.

Lenalídómíð útskilst um nýru. Mikilvægt er að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi til þess að koma í veg fyrir plasmabéttni sem getur aukið hættu á aukaverkunum á blóð eða eiturverkunum á lifur. Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi, sérstaklega þegar um veirusýkingu í lifur er að ræða eða sögu um slíkt, en einnig þegar lenalídómíð er gefið í samsettri meðferð með lyfjum sem vitað er að tengjast truflunum á lifrarstarfsemi.

Sýking með eða án daufkyrningafæðar

Sjúklingar með mergæxli hafa tilhneigingu til að fá sýkingar, þ.m.t. lungnabólgu. Hærrí tíðni sýkinga kom fram þegar lenalídómíð var gefið í samsettri meðferð með dexametasóni en af MPT hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli sem ekki eru hæfir fyrir ígræðslu, og af viðhaldsmeðferð með lenalídómíði samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli sem gengist höfðu undir samgena stofnfrumuígræðslu. Sýkingar sem voru ≥ 3 . stigs voru í tengslum við daufkyrningafæð hjá innan við þriðjungu sjúklinga. Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum með þekkta áhættuþætti sýkinga. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita til læknis án tafar við fyrstu einkenni um sýkingu (t.d. hósta, hita o.s.frv.) þannig að hægt sé að veita meðferð og draga úr alvarleika.

Endurvirkjun veira

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar veira hjá sjúklingum sem fá lenalídómíð, þ. á m. alvarlegum tilvikum af endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólgu B veiru (HBV).

Sum tilvik endurvirkjunar veira reyndust banvæn.

Í sumum tilvikum leiddi endurvirkjun herpes zoster til dreifðrar herpes zoster sýkingar, herpes zoster sýkingar í heilahimnum eða í augum, svo nauðsynlegt var að hætta meðferð með lenalídómíði tímabundið eða fyrir fullt og allt og veita fullnægjandi meðferð gegn veirunni.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum sem fá lenalídómíð sem hafa áður verið sýktir af lifrabólgu B veiru. Sum þessarar tilvika þróuðust út í bráða lifrabílu sem leiddi til þess að meðferð með lenalídómíði var hætt og fullnægjandi meðferð veitt gegn veirunni. Athuga skal hvort lifrabólgu B veira sé til staðar áður en meðferð með lenalídómíð er hafin. Hjá sjúklingum sem eru jákvæðir m.t.t. lifrabólgu B veirusýkingar er mælt með sérfræðiáliti læknis sem hefur reynslu af meðferð lifrabólgu B.

Gæta skal varúðar þegar lenalídómíð er notað hjá sjúklingum sem hafa áður verið sýktir af lifrabólgu B veiru, þ.m.t. sjúklingum sem eru and-HBc jákvæðir en HBsAG neikvæðir. Hafa skal náðið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. einkenna um virka lifrabólgu B sýkingu meðan á meðferð stendur.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), þ.m.t. banvæn tilvik, við notkun lenalídómíðs. Tilkynningar um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu bárust nokkrum mánuðum til nokkrum árum eftir meðferð með lenalídómíði. Tilkynningar um tilvik hafa yfirleitt komið fram hjá sjúklingum á samhliðameðferð með dexametasóni eða eftir aðra ónæmisbælandi lyfjameðferð. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga skal höfð í huga sem mismunagreining hjá

sjúklingum ef ný eða versnandi taugaeinkenni, skilvitleg- eða hegðunareinkenni koma fram. Einnig ber að ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina, þar sem þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingur verður ekki var við sjálfur.

Mat á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal byggja á rannsókn taugalæknis, segulómmyndun á heila og með DNA prófi fyrir JCV veirum (JCV) í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnun (*polymerase chain reaction* (PCR)) eða prófi fyrir JCV í heilasýni. Neikvæð niðurstaða á prófi fyrir JCV með kjarnsýrumögnun útilokar ekki ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Sé ekki hægt að staðfesta aðra sjúkdómsgreiningu getur það gefið tilefni til frekari eftirfylgni og rannsókna.

Ef grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð með lenalídómíði þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef staðfesting á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu liggur fyrir skal hætta meðferð með lenalídómíð fyrir fullt og allt.

Sjúklingar með nýlega greint mergæxli

Tíðni þess að meðferð þoldist ekki (3. eða 4. stigs aukaverkanir, alvarlegar aukaverkanir, meðferð hætt) var hærri hjá sjúklingum < 75 ára, ISS stig III, ECOG PS ≥ 2 eða CLcr < 60 ml/mín. Þegar lenalídómíð var gefið í samsettri meðferð. Meta skal sjúklinga vandlega m.t.t. þess hvort þeir þoli samsetta meðferð með lenalídómíði með aldur, ISS stig III, ECOG PS ≥ 2 og CLcr < 60 ml/mín. í huga (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ský á augasteini

Greint hefur verið frá hærri tíðni skýs á augasteini hjá sjúklingum sem fá lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni sérstaklega þegar um meðferð í langan tíma er að ræða. Mælt er með reglulegu eftirliti með sjón.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rauðkornavaka, eða önnur lyf sem geta aukið hættuna á segamyndun, eins og uppbótarmeðferð með hormónum, ætti að nota með varúð hjá sjúklingum með mergæxli sem fá lenalídómíð ásamt dexametasóni (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Engin rannsókn á milliverkunum við getnaðarvarnalyf til inntöku hefur verið gerð. Lenalídómíð er ekki ensímhvati. Í *in vitro* rannsókn á lifrarfrumum úr mönnum hvatti lenalídómíð ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4/5 við mismunandi styrkleika sem prófaðir voru. Þess vegna er ekki búist við hvatningu sem leiðir til þess að það dragi úr verkun lyfja, svo sem getnaðarvarnalyfja, ef lenalídómíð er gefið eitt og sér. Hins vegar er vitað að dexametasón er veikur eða miðlungi öflugur hvati CYP3A4 og líklegt er að það hafi einnig áhrif á önnur ensím og flutningsprótein. Ekki er hægt að útiloka möguleikann á að það dragi úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku meðan á meðferð stendur. Nota verður öruggar aðferðir til að koma í veg fyrir þungun (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Warfarín

Endurtekin samhliða gjöf 10 mg skammta af lenalídómíði hafði engin áhrif á lyfjahvörf stakra skammta af R- og S-warfaríni. Samhliða gjöf staks 25 mg skammta af warfaríni hafði engin áhrif á lyfjahvörf lenalídómíðs. Hins vegar er ekki vitað hvort milliverkun á sér stað við klíniska notkun (samhliða meðferð með dexametasóni). Dexametasón er veikur eða miðlungi öflugur ensímhvati og áhrif þess á warfarín eru ekki þekkt. Það er ráðlegt að fylgjast náið með þéttni warfaríns meðan á meðferð stendur.

Digoxín

Samhliða gjöf lenalídómíðs, 10 mg einu sinni á sólarhring, jók þéttni digoxíns í plasma (0,5 mg, stakur skammtur) um 14% við 90% öryggismörk (CI) [0,52%-28,2%]. Það er ekki vitað hvort áhrifin séu

önnur við klíniska notkun (hærri lenalídómíð skammtar og samhliða meðferð með dexametasóni). Því er eftirlit með þéttni digoxíns ráðlagt meðan á lenalídómíð meðferð stendur.

Statín

Aukin hætta er á rákvöðvalýsu þegar statín eru gefin ásamt lenalídómíði, þó það kunni einfaldlega að vera vegna samlegðaráhrifa. Til öryggis ætti að auka eftirlit bæði klínískt og með rannsóknum, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðarinnar.

Dexametasón

Samhliða gjöf stakra eða endurtekinna skammta af dexametasóni (40 mg einu sinni á sólarhring) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf endurtekinna skammta af lenalídómíði (25 mg einu sinni á sólarhring).

Milliverkanir við P-glúkóprótein (P-gp) hemla

In vitro er lenalídómíð hvarfefni fyrir P-gp, en er ekki P-gp hemill. Samhliða gjöf endurtekinna skammta af öflugra P-gp hemlinum kínidíni (600 mg, tvisvar á sólarhring) eða miðlungsöflugra P-gp hemlinum/hvarfefninu temsírólímusi (25 mg) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf lenalídómíðs (25 mg). Samhliða gjöf lenalídómíðs breytir ekki lyfjahlvörfum temsírólímus.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Vegna vansköpunarvaldandi áhrifa lenalídómíðs verður að fara eftir öllum fyrirmælum varðandi getnaðarvarnir við ávísun þess (sjá kafla 4.4), nema að áreiðanleg sönnun sé fyrir því að sjúklingurinn geti ekki orðið barnshafandi.

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með lenalídómíði stendur, verður að hætta meðferð og vísa sjúklinginum til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vanskapanafraeðum, í mat og ráðgjöf. Ef kvenkyns maki karlmanns sem tekur lenalídómíð verður þungaður er mælt með að vísa makanum til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vanskapanafraeðum, í mat og ráðgjöf.

Lenalídómíð er til staðar í sæði hjá mönnum í hverfandi magni meðan á meðferð stendur og greinist ekki í sæði hjá heilbrigðum einstaklingum 3 dögum eftir að töku lyfsins er hætt (sjá kafla 5.2). Til öryggis og með tilliti til sérstakra hópa sem hafa lengdan brotthvarfstíma svo sem vegna skertrar nýrnastarfsemi, verða allir karlkynssjúklingar sem taka lenalídómíð að nota smokka meðan á meðferð stendur, meðan hlé er gert á skömmtun og í 1 viku eftir að meðferð lýkur ef maki þeirra er barnshafandi eða á barneignaraldri og notar engar getnaðarvarnir.

Meðganga

Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni sem vitað er að veldur vansköpun hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum.

Lenalídómíð veldur svipaðri vansköpun í öpum og þeirri sem skýrt er frá með talídómíði. (sjá kafla 5.3). Þess vegna er búist við vanskapanandi áhrifum af lenalídómíði og meðganga er því frábending gegn notkun lenalídómíðs (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Það er ekki vitað hvort lenalídómíð skilst út í brjóstamjólk. Því ætti að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með lenalídómíði stendur.

Frjósemi

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum þar sem gefnir voru skammtar sem voru allt að 500 mg/kg (um það bil 200-faldur 25 mg skammtur og 500-faldur 10 mg skammtur fyrir menn, miðað við líkamsyfirborð) komu ekki fram neinar aukaverkanir á frjósemi og engar eiturvekanir á foreldra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lenalídómíð hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu, sundli, svefndrunga, svima og þokusýn við notkun lenalídómíðs. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem hafa gengist undir ASCT sem eru á viðhaldsmeðferð með lenalídómíði

Íhaldssamri nálgun var beitt til að ákvarða aukaverkanirnar frá CALGB 100104. Aukaverkanirnar sem lýst er í töflu 1 fólu í sér tilvik sem tilkynnt var um eftir háskammtameðferð með melfalani og ASCT (HDM/ASCT) auk tilvika frá viðhaldstímabilinu. Önnur greining sem sýndi fram á tilvik sem komu fyrir eftir upphaf viðhaldsmeðferðar bendir til þess að tíðnin sem lýst er í töflu 1 kunni að vera hærri en fram kom meðan á viðhaldsmeðferðinni stóð. Í IFM 2005-02 voru aukaverkanirnar eingöngu frá viðhaldstímabilinu.

Alvarlegu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir ($\geq 5\%$) af viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en með lyfleysu voru:

- Lungnabólga (10,6%; samsett hugtak) úr IFM 2005-02
- Lungnasýking (9,4% [9,4% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar]) úr CALGB 100104.

Algengustu aukaverkanirnar sem sást oftast í viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en með lyfleysu í rannsókn IFM 2005-02 voru daufkyrningafæð (60,8%), berkjubólga (47,4%), niðurgangur (38,9%), nefkoxsbólga (34,8%), vöðvakrampar (33,4%), hvítfrumnafeð (31,7%), þröttleysi (29,7%), hósti (27,3%), blóðflagnafæð (23,5%), maga- og garnabólga (22,5%) og hiti (20,5%).

Algengustu aukaverkanirnar sem sást oftast í viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en með lyfleysu í rannsókn CALGB 100104 voru daufkyrningafæð (79,0% [71,9% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar]), blóðflagnafæð (72,3% [61,6%]), niðurgangur (54,5% [46,4%]), útbrot (31,7% [25,0%]), sýking í efri öndunarvegi (26,8% [26,8%]), þreyta (22,8% [17,9%]), hvítfrumnafeð (22,8% [18,8%]) og blóðleysi (21,0% [13,8%]).

Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu sem eru á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni

Í SWOG S0777 rannsókninni voru alvarlegu aukaverkanirnar sem sást oftast ($\geq 5\%$) af lenalídómíði í samsettri meðferð með bortezómíbi til notkunar í bláæð og dexametasóni en af lenalídómíði í samsettri meðferð með dexametasóni:

- Lágur blóðþrýstingur (6,5%), lungnasýking (5,7%) og vökvaskortur (5,0%).

Aukaverkanirnar sem sást oftast af lenalídómíði í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni en af lenalídómíði í samsettri meðferð með dexametasóni: Þreyta (73,7%), úttaugakvilli (71,8%), blóðflagnafæð (57,6%), hægðatregða (56,1%) og blóðkalsíumlækkun (50,0%).

Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem ekki eru hæfir fyrir ígræðslu sem eru á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með lágskammta dexametasóni

Alvarlegu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir ($\geq 5\%$) af lenalídómíði í samsettri meðferð með lágskammta dexametasóni (Rd og Rd18) en af melfalani, prednisóni og talídómíði (MPT) voru:

- Lungnabólga (9,8%)
- Nýrnabilun (þ.m.t. bráð) (6,3%).

Aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir af Rd eða Rd18 en MPT voru: niðurgangur (45,5%), þreyta (32,8%), bakverkur (32,0%), þröttleysi (28,2%), svefnleysi (27,6%), útbrot (24,3%), minnkuð matarlyst (23,1%), hósti (22,7%), hiti (21,4%), og vöðvakippir (20,5%).

Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem ekki eru hæfir fyrir ígræðslu sem eru á meðferð með

lenalídómíði í samsettri meðferð með melfaláni og prednisóni

Alvarlegu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir ($\geq 5\%$), af melfaláni, prednisóni og lenalídómíði sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð með lenalídómíði (MPR+R) eða melfaláni, prednisóni og lenalídómíði sem fylgt var eftir með lyfleysu (MPR+p), en af melfaláni, prednisóni og lyfleysu sem fylgt var eftir með lyfleysu (MPp+p) voru:

- Daufkyrningafæð með hita (6,0%)
- Blóðleysi (5,3%).

Aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir af MPR+R eða MPR+p en MPp+p voru: daufkyrningafæð (83,3%), blóðleysi (70,7%), blóðflagnafæð (70,0%), hvítfrumnafæð (38,8%), hægðatregða (34,0%), niðurgangur (33,3%), útbrot (28,9%), hiti (27,0%), útlímabjúgur (25,0%), hósti (24,0%), minnkuð matarlyst (23,7%) og þróttleysi (22,0%),

Mergæxli: sjúklingar þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð er að ræða

Í tveimur 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu fengu 353 sjúklingar með mergæxli lenalídómíð/dexametasón samsetningu og 351 sjúklingar fengu lyfleysu/dexametasón samsetningu.

Alvarlegustu aukaverkanir sem komu oftast fyrir af samsettri meðferð með lenalídómíði/dexametasóni en af lyfleysu/dexametasóni voru:

- Bláæðasegarek (segamyndun í djúplægum bláæðum og segarek til lungna (sjá kafla 4.4)).
- Daufkyrningafæð á 4. stigi (sjá kafla 4.4)

Þær aukaverkanir sem komu oftast í ljós og komu fyrir með lenalídómíði og dexametasóni en lyfleysu og dexametasóni í samanteknum klínískum rannsóknum á mergæxli (MM-009 og MM-010) voru þreyta (43,9%), daufkyrningafæð (42,2%), hægðatregða (40,5%), niðurgangur (38,5%), vöðvakrampi (33,4%), blóðleysi (31,4%), blóðflagnafæð (21,5%) og útbrot (21,2%).

Mergrangvöxtur

Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lenalídómíðs hjá sjúklingum með mergrangvöxt eru byggðar á upplýsingum frá alls 286 sjúklingum í einni 2. stigs rannsókn og einni 3. stigs rannsókn (sjá kafla 5.1). Í 2. stigs rannsókninni voru allir 148 sjúklingarnir í meðferð með lenalídómíði. Í 3. stigs rannsókninni fengu 69 sjúklingar 5 mg af lenalídómíði, 69 sjúklingar fengu 10 mg af lenalídómíði og 67 sjúklingar fengu lyfleysu í tvíblinda fasa rannsóknarinnar.

Flestar aukaverkanir komu helst fyrir á fyrstu 16 vikum meðferðar með lenalídómíði.

Alvarlegar aukaverkanir eru m.a.:

- Bláæðasegarek (segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek) (sjá kafla 4.4)
- 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita og 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir hjá hópnum sem fékk lenalídómíð en hjá samanburðarhópnum í 3. stigs rannsókninni voru daufkyrningafæð (76,8%), blóðflagnafæð (46,4%), niðurgangur (34,8%), hægðatregða (19,6%), ógleði (19,6%), kláði (25,4%), útbrot (18,1%), þreyta (18,1%) og vöðvakrampar (16,7%).

Möttulfrumukrabbamein

Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lenalídómíðs hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein eru byggðar á upplýsingum frá 254 sjúklingum í 2. stigs slembiröðuðu, samanburðarrannsókninni MCL-002 (sjá kafla 5.1).

Að auki hafa aukaverkanir úr stuðningsrannsókninni MCL-001 verið teknar með í töflu 3.

Alvarlegu aukaverkanirnar sem sást oftast í rannsókn MCL-002 (með að minnsta kosti 2% mismun) í lenalídómíð arminum en í samanburðararminum voru:

- Daufkyrningafæð (3,6%)
- Lungnasegarek (3,6%)

- Niðurgangur (3,6%).

Algengustu aukaverkanirnar sem sáust oftast í lenalídómíðarminum en samanburðarminum í rannsókn MCL-002 voru daufkyrningafæð (50,9%), blóðleysi (28,7%), niðurgangur (22,8%), þreyta (21,0%), hægðatregða (17,4%), sótthiti (16,8%), og útbrot (þ.m.t. ofnæmishúðbólga) (16,2%).

Í rannsókn MCL-002 var heildaraukning á snemmkomnum (innan 20 vikna) dauðsföllum. Aukin hætta er á snemmkomnum dauðsföllum hjá sjúklingum sem eru með mikla æxlisbyrði við upphaf meðferðar. Snemmkomin dauðsföll í lenalídómíðarminum voru 16/81 (20%) og snemmkomin dauðsföll í samanburðarminum voru 2/28 (7%). Að 52 viknum liðnum voru samsvarandi tölur 32/81 (39,5%) og 6/28 (21%) (sjá kafla 5.1).

Meðan á meðferðarlotu 1 stóð var meðferð hætt hjá 11/81 (14%) sjúklingi með mikla æxlisbyrði í lenalídómíðarminum samanborið við 1/28 (4%) í samanburðarminum. Aðalástæða þess að meðferð var hætt í meðferðarlotu 1 hjá sjúklingum í lenalídómíðarminum sem voru með mikla æxlisbyrði voru aukaverkanir, 7/11 (64%). Mikil æxlisbyrði var skilgreind sem að minnsta kosti eitt æxli ≥ 5 cm í þvermál eða 3 æxli ≥ 3 cm.

Eitilbúaeitilæxli

Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lenalídómíðs í samsettri meðferð með rituximabi hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli, sem höfðu áður fengið meðferð eru byggðar á upplýsingum frá 294 sjúklingum úr 3. stigs slembiröðuðu samanburðarrannsókninni NHL-007. Að auki hafa aukaverkanir úr stuðningsrannsókninni NHL-008 verið teknar með í töflu 5.

Alvarlegu aukaverkanirnar sem sáust oftast í rannsókn NHL-007 (með að minnsta kosti 1% mismun) í lenalídómíð/rituximab arminum en í lyfleysu/rituximab arminum voru:

- Daufkyrningafæð með hita (2,7%)
- Lungnasegarek (2,7%)
- Lungnabólga (2,7%)

Þær aukaverkanirnar sem sáust oftast í lenalídómíð/rituximab arminum en lyfleysu/rituximab arminum í NHL-007 rannsókninni (með að minnsta kosti 2% hærrí tíðni á milli arma) voru daufkyrningafæð (58,2%), niðurgangur (30,8%), hvítfrumnafæð (28,8%), hægðatregða (21,9%), hósti (21,9%) og þreyta (21,9%).

Listi yfir aukaverkanir, settir upp í töflu

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði eru skráðar hér á eftir í röð eftir líffærakerfum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); örsjaldan ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkanir eru taldar upp innan viðeigandi flokka í eftirfarandi töflum, samkvæmt hæstu tíðni sem fram kom í einhverri af helstu klínísku rannsóknunum.

Tafla með samantekt á einlyfjameðferð við mergæxli

Í eftirfarandi töflu eru upplýsingar sem safnað var saman meðan á rannsóknum á nýlega greindu mergæxli stóð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu og eru á viðhaldsmeðferð með lenalídómíði. Upplýsingarnar hafa ekki verið aðlagðar að því að meðferð stóð lengur í lenalídómíð örmunum þar sem henni var haldið áfram þar til sjúkdómsversnun átti sér stað, en í arminum með lyfleysunni, í grunnrannsóknunum á mergæxli (sjá kafla 5.1).

Tafla 1: Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu viðhaldsmeðferð með lenalídómíði

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennid	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	<p><u>Mjög algengar</u> Lungnabólga^{◊,a}, sýking í efri öndunarvegum, sýking af völdum daufkyrningafæðar, berkjubólga[◊], inflúensa[◊], maga- og garnabólga[◊], skútabólga, nefkoksbólga, nefslímubólga</p> <p><u>Algengar</u> Sýking[◊], þvagfærasýking^{◊,*}, sýking í neðri öndunarvegum, lungnasýking[◊]</p>	<p><u>Mjög algengar</u> Lungnabólga^{◊,a}, sýking af völdum daufkyrningafæðar</p> <p><u>Algengar</u> Sýklasótt^{◊,b}, bakteríudreyri, lungnasýking[◊], bakteríusýking í neðri öndunarvegum, berkjubólga[◊], inflúensa[◊], maga- og garnabólga[◊], herpes zoster[◊], sýking[◊]</p>
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<p><u>Algengar</u> Mergrangvaxtarheilkenni^{◊,*}</p>	
Blóð og eitlar	<p><u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð^{^,◊}, daufkyrningafæð með hita^{^,◊}, blóðflagnafæð^{^,◊}, blóðleysi, hvítfrumnafæð[◊], eítílfrumufæð</p>	<p><u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð^{^,◊}, daufkyrningafæð með hita^{^,◊}, blóðflagnafæð^{^,◊}, blóðleysi, hvítfrumnafæð[◊], eítílfrumufæð</p> <p><u>Algengar</u> Blóðfrumnafæð[◊]</p>
Efnaskipti og næring	<p><u>Mjög algengar</u> Blóðkalíumlækkun</p>	<p><u>Algengar</u> Blóðkalíumlækkun, vessaþurrð</p>
Taugakerfi	<p><u>Mjög algengar</u> Náladofi</p> <p><u>Algengar</u> Úttaugakvilli^c</p>	<p><u>Algengar</u> Höfuðverkur</p>
Æðar	<p><u>Algengar</u> Lungnablóðrek^{◊,*}</p>	<p><u>Algengar</u> Segamyndun í djúpbláæðum^{^,◊,d}</p>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<p><u>Mjög algengar</u> Hósti</p> <p><u>Algengar</u> Mæði[◊], nefrennsli</p>	<p><u>Algengar</u> Mæði[◊]</p>
Meltingarfæri	<p><u>Mjög algengar</u> Niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir, ógleði</p> <p><u>Algengar</u> Uppköst, verkir í efri hluta kviðar</p>	<p><u>Algengar</u> Niðurgangur, uppköst, ógleði</p>
Lifur og gall	<p><u>Mjög algengar</u> Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa</p>	<p><u>Algengar</u> Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa</p>
Húð og undirhúð	<p><u>Mjög algengar</u> Útbrot, húðþurrkur</p>	<p><u>Algengar</u> Útbrot, kláði</p>

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennið	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakippir <u>Algengar</u> Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, þróttleysi, hiti	<u>Algengar</u> Þreyta, þróttleysi

◊ Aukaverkanir tilkynntar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með með nýgreint mergæxli sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu

* Á eingöngu við um alvarlegar aukaverkanir

^ Sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

^a Samsetta hugtakið „lungnabólga“ á við um eftirfarandi kjörheiti (preferred terms, PT): Berkjulungnabólga, taksótt (lobar pneumonia), *Pneumocystis jiroveci* lungnabólga, lungnabólga, klebsíellulungnabólga, legiónellulungnabólga, berfrymingalungnabólga, lungnahnettulungnabólga, keðjuhnettulungnabólga, veirulungnabólga, lungnasjúkdómur, millivefslungnabólga

^b Samsetta hugtakið „sýklasótt“ á við um eftirfarandi kjörheiti: bakteríusýklasótt, lungnahnettusýklasótt, blóðsýkingarlost, klasahnettusýklasótt

^c Samsetta hugtakið „útlægur taugakvilli“ á við um eftirfarandi kjörheiti: Útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, fjöltaugakvilli.

^d Samsetta hugtakið „segamyndun í djúpbláæðum“ á við um eftirfarandi kjörheiti: Segamyndun í djúpbláæðum, segamyndun, segamyndun í bláæðum

Tafla með samantekt á samsettri meðferð við mergæxli

Í eftirfarandi töflu eru upplýsingar sem safnað var saman meðan á rannsóknum á samsettri meðferð við mergæxli stóð. Upplýsingarnar hafa ekki verið aðlagðar að því að meðferð stóð lengur í lenalídómíð örmunum þar sem henni var haldið áfram þar til sjúkdómsversnun átti sér stað, en í arminum með samanburðarlyfinu, í grunnrannsóknunum á mergæxli (sjá kafla 5.1).

Tafla 2. Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni, dexametasóni, eða melfalani og prednisóni

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	<u>Mjög algengar</u> Lungnabólga ^{◊,◊} , sýking í efri öndunarvegum [◊] , bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) [◊] , nefkoxsbólga, kokbólga, berkjubólga [◊] , nefslímubólga <u>Algengar</u> Sýklasótt ^{◊,◊} , lungnasýking [◊] , þvagfærasýking [◊] , skútubólga [◊]	<u>Algengar</u> Lungnabólga ^{◊,◊} , bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) [◊] , húðbeðsbólga [◊] , sýklasótt ^{◊,◊} , lungnasýking [◊] , berkjubólga [◊] , öndunarfærasýking [◊] , þvagfærasýking [◊] , garnar- og ristilbólga af völdum sýkingar

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<u>Sjaldgæfar</u> Grunnfrumukrabbamein ^{^,◊} , þekjufrumuhúðkrabbamein ^{^,◊,*}	<u>Algengar</u> Brátt kyrningahvítblæði [◊] , mergrangvöxtur [◊] , flöguþekjukrabbamein í húð ^{^,◊,**} <u>Sjaldgæfar</u> Brátt T-frumuhvítblæði [◊] , grunnfrumukrabbamein ^{^,◊} , æxlislýsuheilkenni
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð ^{^,◊,◊◊} , blóðflagnafæð ^{^,◊,◊◊} , blóðleysi [◊] , blæðingasjúkdómur [^] , hvítfrumnafæð, eitolfrumnafæð <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita ^{^,◊} , blóðfrumnafæð [◊] <u>Sjaldgæfar</u> Blóðlýsa, sjálfsöfnæmisblóðlýsublóðleysi, blóðlýsublóðleysi	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð ^{^,◊,◊◊} , blóðflagnafæð ^{^,◊,◊◊} , blóðleysi [◊] , hvítfrumnafæð, eitolfrumnafæð <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita ^{^,◊} , blóðfrumnafæð [◊] , blóðlýsublóðleysi <u>Sjaldgæfar</u> Ofstorknun blóðs, blóðstorkukvillar
Ónæmiskerfi	<u>Sjaldgæfar</u> Ofnæmi [^]	
Innkirtlar	<u>Algengar</u> Vanstarfssemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	<u>Mjög algengar</u> Blóðkalíumlækkun ^{◊,◊◊} , blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun, blóðkalsíumlækkun [◊] , blóðnatríumlækkun [◊] , vökvaskortur ^{◊◊} , minnkuð matarlyst ^{◊◊} , þyngdartap <u>Algengar</u> Blóðmagnesiumlækkun, þvagsýrudeyri, vökvaskortur [◊] , blóðkalsíumhækkun ⁺	<u>Algengar</u> Blóðkalíumlækkun ^{◊,◊◊} , blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun [◊] , sykursýki [◊] , blóðfosfatlækkun, blóðnatríumlækkun [◊] , þvagsýrudeyri, þvagsýrugigt, vökvaskortur ^{◊◊} , minnkuð matarlyst ^{◊◊} , þyngdartap
Geðræn vandamál	<u>Mjög algengar</u> Þunglyndi, svefnleysi <u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt	<u>Algengar</u> Þunglyndi, svefnleysi
Taugakerfi	<u>Mjög algengar</u> Úttaugakvillar ^{◊◊} , náladofi, sundl ^{◊◊} , skjálfti, bragðskynstruflanir, höfuðverkur <u>Algengar</u> Hreyfiglöp, skert jafnvægisskyn, yfirlíð ^{◊◊} , taugaverkir, tilfinningartruflun	<u>Mjög algengar</u> Úttaugakvillar ^{◊◊} <u>Algengar</u> Heilaslag [◊] , sundl ^{◊◊} , yfirlíð ^{◊◊} , taugaverkir <u>Sjaldgæfar</u> Blæðing innan höfuðkúpu [^] , tímabundin blóðþurrð í heila (TIA), blóðþurrð í heila

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Augu	<u>Mjög algengar</u> Ský á augasteini, þokusýn <u>Algengar</u> Minnkuð sjónskerpa	<u>Algengar</u> Ský á augasteini <u>Sjaldgæfar</u> Blinda
Eyru og völundarhús	<u>Algengar</u> Heyrnarleysi (þ.m.t. heyrnarskerðing), eyrnasuð	
Hjarta	<u>Algengar</u> Gáttatíf ^{0,00} , hægtaktur <u>Sjaldgæfar</u> Hjartsláttaróregla, QT lenging, gáttaflökt, aukaslög frá sleglum	<u>Algengar</u> Hjartadrep (þ.m.t. brátt) ^{^,0} , gáttatíf ^{0,00} , blóðfylluhjartabilun ⁰ , hraðtaktur, hjartabilun ^{0,00} , blóðþurrð í hjarta ⁰
Æðar	<u>Mjög algengar</u> Bláæðasegarek [^] , aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek ^{^,0,00} , lágþrýstingur ⁰⁰ <u>Algengar</u> Hár blóðþrýstingur, flekkblæðingar [^]	<u>Mjög algengar</u> Bláæðasegarek [^] , aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek ^{^,0,00} <u>Algengar</u> Æðabólga, lágur blóðþrýstingur ⁰⁰ , hár blóðþrýstingur <u>Sjaldgæfar</u> Blóðþurrð, blóðþurrð í útlimum, segamyndun í bláæðastokk innan höfuðkúpu
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Mjög algengar</u> Mæði ^{0,00} , blóðnasir [^] , hósti <u>Algengar</u> Raddtruflun	<u>Algengar</u> Andnauð ⁰ , mæði ^{0,00} , takverkur (pleuritic pain) ⁰⁰ , súrefnisskortur ⁰⁰
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Niðurgangur ^{0,00} , hægðatregða ⁰ , kviðverkir ⁰⁰ , ógleði, uppköst ⁰⁰ , meltingartruflanir, munnþurrkur, munnbólga <u>Algengar</u> Blæðingar í meltingarveg (þ.m.t. blæðing frá endaparmi, blæðing frá gyllinæð, blæðing frá sári í meltingarvegi og blæðing frá tannholdi) ^{^,00} , kyngingarerfiðleikar <u>Sjaldgæfar</u> Ristilbólga, bólga í digurristli	<u>Algengar</u> Blæðingar í meltingarveg ^{^,0,00} , teppa í smágirni ⁰⁰ , niðurgangur ⁰⁰ , hægðatregða ⁰ , kviðverkir ⁰⁰ , ógleði, uppköst ⁰⁰

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Lifur og gall	<p><u>Mjög algengar</u> Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa</p> <p><u>Algengar</u> Lifrarfrumuskaði[∞], óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa[∞], blóðbílirúbínhækkun</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lifrabilun[^]</p>	<p><u>Algengar</u> Gallteppa[∞], eiturverkanir á lifur, lifrarfrumuskaði[∞], hækkun alanín amínótransferasa, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa[∞]</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lifrabilun[^]</p>
Húð og undirhúð	<p><u>Mjög algengar</u> Útbrot[∞], kláði</p> <p><u>Algengar</u> Ofsakláði, ofsvitnun, húðþurrkur, oflitun húðar, exem, roði</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lyfjaútbrot með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum[∞], mislitun húðar, ljósnæmisviðbrögð</p>	<p><u>Algengar</u> Útbrot[∞]</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lyfjaútbrot með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum[∞]</p>
Stoðkerfi og stoðvefur	<p><u>Mjög algengar</u> Vöðvamáttleysi[∞], vöðvakippir, beinverkir[∞], verkir og óþægindi í stoðkerfi og stoðvef (þ.m.t. bakverkir^{∞,∞}), verkir í útlím, vöðvaverkir, liðverkir[∞]</p> <p><u>Algengar</u> Þroti í liðum</p>	<p><u>Algengar</u> Vöðvamáttleysi[∞], beinverkir[∞], verkir og óþægindi í stoðkerfi og stoðvef (þ.m.t. bakverkir^{∞,∞})</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Þroti í liðum</p>
Nýru og þvagfæri	<p><u>Mjög algengar</u> Nýrnabilun (þ.m.t. bráð)^{∞,∞}</p> <p><u>Algengar</u> Blóð í þvagi[^], þvagteppa, þvagleki</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Áunnið Fanconi heilkenni</p>	<p><u>Sjaldgæfar</u> Drep í nýrnapiplum</p>
Æxlunarfæri og brjóst	<p><u>Algengar</u> Ristruflanir</p>	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p><u>Mjög algengar</u> Þreyta^{∞,∞}, bjúgur (þ.m.t. bjúgur á útlímum), hiti[∞], þróttleysi, influensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti[∞], hósti, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi, höfuðverkur og skjálfti)</p> <p><u>Algengar</u> Brjóstverkur^{∞,∞}, svefnhöfgi</p>	<p><u>Mjög algengar</u> Þreyta^{∞,∞}</p> <p><u>Algengar</u> Útlímabjúgur, hiti^{∞,∞}, þróttleysi</p>
Rannsóknaniðurstöður	<p><u>Mjög algengar</u> Hækkun á alkalískum fosfata í blóði</p> <p><u>Algengar</u> Hækkun á C-virku próteini</p>	

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar Byltur, mar^	

◇◇ Aukaverkanir tilkynntar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með NDMM sem höfðu fengið lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

◇ Aukaverkanir tilkynntar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni, eða með melfalani og prednisóni

+ Á eingöngu við um alvarlegar aukaverkanir

*Greint var frá þekjufrumuhúðkrabbameini í klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með mergæxli sem áður höfðu fengið meðferð með lenalídómíði/dexametasóni

**Greint var frá flöguþekjukrabbameini í húð í klínískri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli sem fengu lenalídómíð/dexametasón

Samantekt á aukaverkunum af einlyfjameðferð

Í eftirfarandi töflum eru upplýsingar sem safnað var saman meðan á helstu rannsóknum á einlyfjameðferð við mergrangvexti og möttulfrumukrabbameini stóð.

Tafla 3. Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með mergrangvöxt sem fengu meðferð með lenalídómíði#

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) [◊]	Mjög algengar Lungnabólga [◊] Algengar Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) [◊] , berkjubólga
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðflagnafæð ^{^,◊} , daufkyrningafæð ^{^,◊} , blóðleysi [◊] , hvítfrumnafæð	Mjög algengar Blóðflagnafæð ^{^,◊} , daufkyrningafæð ^{^,◊} , blóðleysi [◊] , hvítfrumnafæð Algengar Daufkyrningafæð með hita ^{^,◊}
Innkirtlar	Mjög algengar Vanstarfssemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst Algengar Ofhleðsla járns, þyngdartap	Algengar Blóðsykurshækkun [◊] , minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál		Algengar Skapbreytingar ^{◊,~}
Taugakerfi	Mjög algengar Sundl, höfuðverkur Algengar Náladofi	
Hjarta		Algengar Brátt hjartadrep ^{^,◊} , gáttatif [◊] , hjartabilun [◊]
Æðar	Algengar Hár blóðþrýstingur, margúll	Algengar Bláæðasegarek, aðallega segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek ^{^,◊}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Blóðnasir [^]	
Meltingarfæri	Mjög algengar Niðurgangur [◊] , kviðverkir (þ.m.t. í efri hluta kviðarhols), ógleði, uppköst, hægðatregða Algengar Munnþurrkur, meltingartruflanir	Algengar Niðurgangur [◊] , ógleði, tannverkur
Lifur og gall	Algengar Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa	Algengar Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Húð og undirhúð	Mjög algengar Útbrot, húðþurrkur, kláði	Algengar Útbrot, kláði
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar Vöðvakippir, verkir í stoðkerfi (þ.m.t. bakverkir [◊] og verkir í útlím), liðverkir, vöðvaverkir	Algengar Bakverkur [◊]
Nýru og þvagfæri		Algengar Nýrnabilun [◊]

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta, bjúgur á útlimum, influensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti, hósti, kokbólga, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi og höfuðverkur)	Algengar Hiti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Algengar Byltur

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

◇ Aukaverkanir skráðar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum á mergrangvexti.

~ Skapbreytingar voru skráðar sem algeng alvarleg aukaverkun í 3. stigs rannsókninni hjá mergrangvexti; hún var ekki skráð sem 3. eða 4. stigs aukaverkun.

Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var til að setja inn í samantekt á eiginleikum lyfsins: Allra aukaverkana sem fram komu í algóritma 3. stigs rannsóknarinnar er getið í samantekt á eiginleikum lyfsins (EU SmPC). Varðandi þessar aukaverkanir var tíðni aukaverkana athuguð nánar með algóritma í 2. stigs rannsókn og ef tíðni aukaverkana í 2. stigs rannsókninni var hærri en í 3. stigs rannsókninni var greint frá tilvikinu í samantekt á eiginleikum lyfs í þeirri tíðni sem fram kom í 2. stigs rannsókninni.

#Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var fyrir mergrangvöxt:

- Þriðja stigs rannsókn á mergrangvexti (tvíblind þýðisrannsókn á öryggi, mismunur á 5/10 mg af lenalídómíði og lyfleysu skv. upphaflegri skammtaáætlun, sem kom fram hjá a.m.k. 2 einstaklingum)
 - Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 5\%$ einstaklinga sem fengu lenalídómíð og að minnsta kosti 2% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og lyfleysu.
 - Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu lenalídómíð og að minnsta kosti 1% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og lyfleysu.
 - Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu lenalídómíð og að minnsta kosti 1% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og lyfleysu.
- Annars stigs rannsókn á mergrangvexti
 - Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 5\%$ einstaklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði
 - Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði
 - Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði

Tafla 4. Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein sem fengu meðferð með lenalídómíði

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) [◇] , nefkoksbólga, lungnabólga [◇]	Algengar Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) [◇] , lungnabólga [◇]
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Algengar Æxlisertingarviðbrögð	Algengar Æxlisertingarviðbrögð, þekjufrumukrabbamein í húð ^{^,◇} , grunnfrumukrabbamein ^{^,◇}

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar</u> Blóðflagnafæð [^] , daufkyrningafæð ^{^,^} , hvítfrumnafæð [°] , blóðleysi [°] <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita ^{^,^}	<u>Mjög algengar</u> Blóðflagnafæð [^] , daufkyrningafæð ^{^,^} , blóðleysi [°] <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita ^{^,^} , hvítfrumnafæð [°]
Efnaskipti og næring	<u>Mjög algengar</u> Minnkuð matarlyst, þyngdartap, blóðkalíumlækkun <u>Algengar</u> Vökvaskortur [°]	<u>Algengar</u> Vökvaskortur [°] , blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun
Geðræn vandamál	<u>Algengar</u> Svefnleysi	
Taugakerfi	<u>Algengar</u> Breytingar á bragðskyni, höfuðverkur, úttaugakvilli	<u>Algengar</u> Úttaugakvilli í skyntaugum, svefnhöfgi
Eyru og vöndarhús	<u>Algengar</u> Svimi	
Hjarta		<u>Algengar</u> Hjartadrep (þ.m.t. brátt) ^{^,^} , hjartabilun
Æðar	<u>Algengar</u> Lágbrýstingur [°]	<u>Algengar</u> Segamyndun í djúplægum bláæðum [°] , lungnasegarek ^{^,^} , lágbrýstingur [°]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Mjög algengar</u> Mæði [°]	<u>Algengar</u> Mæði [°]
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Niðurgangur [°] , ógleði [°] , uppköst [°] , hægðatregða <u>Algengar</u> Kviðverkir [°]	<u>Algengar</u> Niðurgangur [°] , kviðverkir [°] , hægðatregða
Húð og undirhúð	<u>Mjög algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ofnæmishúðbólga), kláði <u>Algengar</u> Nætursviti, húðþurrkur	<u>Algengar</u> Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakippir, bakverkir <u>Algengar</u> Liðverkir, verkur í útlím, vöðvamáttleysi [°]	<u>Algengar</u> Bakverkur, vöðvamáttleysi [°] , liðverkir, verkur í útlím
Nýru og þvagsfæri		<u>Algengar</u> Nýrnabilun [°]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, þróttleysi [°] , bjúgur á útlímum, inflúensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti [°] og hósti) <u>Algengar</u> Kuldahrollur	<u>Algengar</u> Hiti [°] , þróttleysi [°] , þreyta

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

◇ Aukaverkanir skráðar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum á möttulfrumukrabbameini.

Reikniaðferð (algoritmi) sem notuð var fyrir möttulfrumukrabbamein:

- Annars stigs samanburðarrannsókn á möttulfrumukrabbameini
 - Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 5\%$ einstaklinga í lenalídómíðarminum og að minnsta kosti 2% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og samanburðarminum.
 - Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 1\%$ einstaklinga í lenalídómíðarminum og að minnsta kosti 1,0% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og samanburðarminum.
 - Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 1\%$ einstaklinga í lenalídómíðarminum og að minnsta kosti 1,0% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og samanburðarminum.
- Annars stigs, eins arms rannsókn á möttulfrumukrabbamein
 - Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 5\%$ einstaklinga.
 - Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 2 eða fleiri einstaklingum.
 - Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 2 eða fleiri einstaklingum.

Tafla með samantekt á samsettri meðferð við eitilbúaeitilæxli

Í eftirfarandi töflu eru upplýsingar sem safnað var saman meðan á meginrannsóknum (NHL-007 og NHL-008) með lenalídómíði í samsettri meðferð með rituximabi stóð hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli.

Tafla 5. Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli eða sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með rituximabi

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	<u>Mjög algengar</u> Sýking í efri öndunarvegum <u>Algengar</u> Lungnabólga [◇] , influensa, berkjubólga, skútabólga, þvagfærasýking	<u>Algengar</u> Lungnabólga [◇] , sýklasótt [◇] , lungnasýking, berkjubólga, maga- og garnabólga, skútabólga, þvagfærasýking, húðbeðsbólga [◇]
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<u>Mjög algengar</u> Æxliserting [^] <u>Algengar</u> Flöguþekjukrabbamein í húð ^{◇,^,+}	<u>Algengar</u> Grunnfrumukrabbamein ^{^,◇} ,
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð ^{^,◇} , blóðleysi [◇] , blóðflagnafæð [^] , hvítfrumnafæð ^{**} Eitilfrumnafæð ^{***}	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð ^{^,◇} <u>Algengar</u> Blóðleysi [◇] , blóðflagnafæð [^] , daufkyrningafæð með hita [◇] , blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð ^{**} , eitilfrumnafæð ^{***}
Efnaskipti og næring	<u>Mjög algengar</u> Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun <u>Algengar</u> Blóðfosfatlækkun, vökvaskortur	<u>Algengar</u> Vökvaskortur, blóðkalsíumhækkun [◇] , blóðkalíumlækkun, blóðfosfatlækkun, þvagsýrudreyri
Geðræn vandamál	<u>Algengar</u> Þunglyndi, svefnleysi	
Taugakerfi	<u>Mjög algengar</u> Höfuðverkur, sundl <u>Algengar</u> Úttaugakvilli í skyntaugum, bragðskynstruflanir	<u>Algengar</u> Yfirlíð
Hjarta	<u>Sjaldgæfar</u> Hjartsláttartruflanir [◇]	
Æðar	<u>Algengar</u> Lágþrýstingur	<u>Algengar</u> Lungnasegarek ^{^,◇} Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Mjög algengar</u> Mæði [◇] , hósti <u>Algengar</u> Verkur í munnkoki, raddtruflun	<u>Algengar</u> Mæði [◇]
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Kviðverkir [◇] , niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst, meltingartruflanir <u>Algengar</u> Verkir í efri hluta kviðarhols, bólga í munnni, munnþurrkur	<u>Algengar</u> Kviðverkir [◇] , niðurgangur, hægðatregða, bólga í munnni

Húð og undirhúð	<u>Mjög algengar</u> Útbrot *, kláði <u>Algengar</u> Húðþurrkur, nætursviti, roði	<u>Algengar</u> Útbrot *, kláði
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakrampar, bakverkir, liðverkir <u>Algengar</u> Verkir í útlimum, vöðvamáttleysi, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir, verkir í hálsi	<u>Algengar</u> Vöðvamáttleysi, verkir í hálsi
Nýru og þvagfæri		<u>Sjaldgæfar</u> Bráður nýrnaskaði [◇]
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Hiti, þreyta, þróttleysi, bjúgur á útlimum <u>Algengar</u> Lasleiki, kuldahrollur	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	<u>Mjög algengar</u> Hækkun alanín aminótransferasa <u>Algengar</u> Þyngdartap, hækkun gallrauða í blóði	

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var fyrir eitolbúaeitilæxli:

Þriðja stigs samanburðarrannsókn,

- NHL-007 aukaverkanir- Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 5,0\%$ þátttakenda í lenalídómíð/rituximab arminum og að minnsta kosti $2,0\%$ hærri tíðni (%) í Len arminum en í samanburðararminum – (öryggisþýði)
- NHL-007 3/4. stigs aukaverkanir- Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá að minnsta kosti $1,0\%$ þátttakenda í lenalídómíð/rituximab arminum og með að minnsta kosti $1,0\%$ hærri tíðni í Len arminum en í samanburðararminum – (öryggisþýði)
- NHL-007 alvarlegar aukaverkanir- Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá að minnsta kosti $1,0\%$ þátttakenda í lenalídómíð/rituximab arminum og með að minnsta kosti $1,0\%$ hærri tíðni í lenalídómíð/rituximab arminum en í samanburðararminum – (öryggisþýði)

Eitolbúaeitilæxli 3. stigs, einarma rannsókn:

- NHL-008 aukaverkanir- Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 5,0\%$ einstaklinga.
- NHL-008 3/4. stigs aukaverkanir- Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 1,0\%$ einstaklinga.
- NHL-007 alvarlegar aukaverkanir- Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá $\geq 1,0\%$ einstaklinga.

◇ Aukaverkanir sem tilkynnt var um sem alvarlegar í klínískum rannsóknum á eitolbúaeitilæxli

+ Á aðeins við um alvarlegar aukaverkanir

* Útbrot fela í sér kjörheitin útbrot og dröfnuörðuútbrot

** Hvítfrumnafeð felur í sér kjörheitin hvítfrumnafeð og fækkun hvítra blóðkorna

*** Eitolbúaeitilæxli felur í sér kjörheitin eitolbúaeitilæxli og fækkun eitolbúaeitilæxli

Samantekt á aukaverkunum sem tilkynntar voru eftir markaðssetningu

Auk ofangreindra aukaverkana sem fram komu í klínísku lykilrannsóknunum eru gögn sem tekin hafa verið saman eftir markaðssetningu lyfsins sett fram í eftirfarandi töflu.

Tafla 6. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun eftir markaðssetningu, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Tíðni ekki þekkt Veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólgu B veiru (HBV)	Tíðni ekki þekkt Veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólgu B veiru (HBV)
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Mjög sjaldgæfar Æxlislýsuheilkenni
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt Áunnin dreyrasýki	
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar Bráðaofnæmisviðbrögð [^] Tíðni ekki þekkt Höfnun ígræðslu á föstu líffæri	Mjög sjaldgæfar Bráðaofnæmisviðbrögð [^]
Innkirtlar	Algengar Ofvirkni skjaldkirtils	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar Lungnaháþrýstingur	Mjög sjaldgæfar Lungnaháþrýstingur Tíðni ekki þekkt Millivefslungnabólga
Meltingarfæri		Tíðni ekki þekkt Brisbólga, rof í meltingarvegi (þ.m.t. rof í ristilpokum, þörmum og ristli) [^]
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt Bráð lifrabíln [^] , eitrunarlifrabólga [^] , frumueyðandi lifrabólga [^] , gallteppulifrabólga [^] , blönduð frumueyðandi/gallteppulifrabólga [^]	Tíðni ekki þekkt Bráð lifrabíln [^] , eitrunarlifrabólga [^]
Húð og undirhúð		Sjaldgæfar Ofnæmisbjúgur Mjög sjaldgæfar Stevens-Johnson heilkenni [^] , húðþekjudrepslos [^] Tíðni ekki þekkt Hvítkornasundrandi æðabólga, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) [^]

[^] sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vansköpunarvaldandi áhrif

Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni sem vitað er að veldur vansköpun hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Hjá öpum olli lenalídómíð svipaðri vansköpun og þeirri sem skýrt er frá með talídómíði (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ef lenalídómíð er tekið á meðgöngu má búast við vanskapandi áhrifum þess á menn.

Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu sem eru á viðhaldsmeðferð með lenalídómíði

Viðhaldsmeðferð með lenalídómíði eftir samgena stofnfrumuígræðslu tengist hærri tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi samanborið við viðhaldsmeðferð með lyfleysu (32,1% samanborið við 26,7% [16,1% samanborið við 1,8% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar] í CALGB 100104 og 16,4% samanborið við 0,7% í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð). Tilkynnt var um aukaverkanir af völdum daufkyrningafæðar meðan á meðferð stóð sem leiddu til þess að meðferð með lenalídómíði var stöðvuð hjá 2,2% sjúklinga í CALGB 100104 og 2,4% sjúklinga í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð. Tilkynnt var um svipaða tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi með hita hjá örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lenalídómíði og örmunum sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu í báðum rannsóknunum (0,4% samanborið við 0,5% [0,4% samanborið við 0,5% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar] í CALGB 100104 og 0,3% samanborið við 0% hjá IFM 2005-02, talið upp í sömu röð).

Viðhaldsmeðferð með lenalídómíði eftir samgena stofnfrumuígræðslu tengist hærri tíðni blóðflagnafæðar á 3. og 4. stigi samanborið við viðhaldsmeðferð með lyfleysu (37,5% samanborið við 30,3% [17,9% samanborið við 4,1% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar] í CALGB 100104 og 13,0% samanborið við 2,9% í IFM 2005-02, talið upp í sömu röð).

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu sem eru á lenalídómíði í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni

Tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi var lægri í RVd arminum en í Rd samanburðarminum (2,7% samanborið við 5,9%) í SWOG S0777 rannsókninni. Tíðni daufkyrningafæðar með hita á 4. stigi var svipuð í RVd arminum og Rd arminum (0,0% samanborið við 0,4%).

Tíðni blóðflagnafæðar á 3. eða 4. stigi var hærri í RVd arminum en í Rd samanburðarminum (17,2% samanborið við 9,4%).

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með dexametasóni

Samsett meðferð með lenalídómíði og dexametasóni hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli tengist lægri tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar (8,5% í Rd og Rd18) samanborið við MPT (15%). Fjórða stigs daufkyrningafæð með hita var sjaldgæf (0,6% í Rd og Rd18 samanborið við 0,7% í MPT).

Samsett meðferð með lenalídómíði og dexametasóni hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli tengist lægri tíðni 3 og 4 stigs blóðflagnafæðar (8,1% í Rd og Rd18) samanborið við MPT (11,1%).

- Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu sem eru á meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni

Samsett meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli tengist hærri tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar (34,1% í MPR+R/MPR+p) samanborið við MPp+p (7,8%). Tíðni 4. stigs daufkyrningafæðar með hita var aukin (1,7% í MPR+R/MPR+p samanborið við 0,0% í MPp+p).

Samsett meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni hjá sjúklingum með mergæxli tengist hærri tíðni 3. og 4. stigs blóðflagnafæðar (40,4% í MPR+R/MPR+p) samanborið við MPp+p (13,7%).

- Mergæxli: sjúklingar þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð

Samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns hjá sjúklingum með mergæxli tengist hærri tíðni daufkyrningafæðar á 4. stigi (5,1% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lenalídómíði/dexametasóni miðað við 0,6% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lyfleysu/dexametasóni). Daufkyrningafæð á 4. stigi ásamt hita kom sjaldan fyrir (0,6% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lenalídómíði/dexametasóni miðað við 0,0% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lyfleysu/dexametasóni).

Samtímis notkun lenalídómíðs og dexametasóns hjá sjúklingum með mergæxli tengist hærri tíðni blóðflagnafæðar á 3. og 4. stigi (annars vegar 9,9% og hins vegar 1,4% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lenalídómíði/dexametasóni miðað við 2,3% og 0,0% hjá sjúklingum meðhöndluðum með lyfleysu/dexametasóni).

- Sjúklingar með mergrangvöxt

Hjá sjúklingum með mergrangvöxt tengist lenalídómíð hærri tíðni 3. eða 4. stigs daufkyrningafæðar (74,6% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði samanborið við 14,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í 3. stigs rannsókninni). Daufkyrningafæð með hita, 3. eða 4. stigs, kom fyrir hjá 2,2% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði samanborið við 0,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Lenalídómíð tengist hærri tíðni 3. eða 4. stigs blóðflagnafæðar (37% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði samanborið við 1,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í 3. stigs rannsókninni).

- Sjúklingar með möttulfrumukrabbamein

Hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein tengist lenalídómíð hærri tíðni 3. eða 4. stigs daufkyrningafæðar (43,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði samanborið við 33,7% hjá sjúklingum í samanburðarminum í 2. stigs rannsókninni). Daufkyrningafæð með hita, 3. eða 4. stigs, kom fyrir hjá 6,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði samanborið við 2,4% sjúklinga í samanburðarminum.

- Sjúklingar með eitilbúaeitilæxli

Samsett meðferð með lenalídómíði og rituxamibi hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli, tengist hærri tíðni 3. eða 4. stigs daufkyrningafæðar (50,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði/rituximabi samanborið við 12,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu/rituximab). Í öllum tilvikum 3. eða 4. stigs daufkyrningafæðar gengu breytingarnar til baka þegar gert var hlé á meðferð, skammtar lækkaðir og/eða stuðningsmeðferð með vaxtarþáttum var hafin. Auk þess var daufkyrningafæð með hita sjaldgæf (2,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði/rituximabi samanborið við 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu/rituximab).

Samsett meðferð með lenalídómíði og rituxamibi tengist einnig hærri tíðni 3. eða 4. stigs blóðflagnafæðar (1,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði/rituximabi samanborið við 0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu/rituximab).

Bláæðasegarek

Aukin hætta á segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegareki tengist samhliða notkun lenalídómíðs ásamt dexametasóni hjá sjúklingum með mergæxli og í minna mæli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði samhliða melfalani og prednisóni eða hjá sjúklingum með mergæxli eða mergrangvöxt og möttulfrumukrabbamein sem fá meðferð með lenalídómíði einu sér (sjá kafla 4.5). Samhliða gjöf rauðkornavaka eða saga um segamyndun í djúpbláæðum getur einnig aukið hættuna á segamyndun hjá þessum sjúklingum.

Hjartadrep

Greint hefur verið frá hjartadrepi hjá sjúklingum á meðferð með lenalídómíði, einkum sjúklingum með þekktu áhættuþætti.

Blæðingasjúkdómar

Blæðingasjúkdómar eru taldir upp undir eftirfarandi líffærakerfum: Blóð og eitlar; taugakerfi (blæðing innan höfuðkúpu); öndunarfæri, brjósthol og miðmæti (blóðnasir); meltingarfæri (tannholdsblæðing, blæðing frá gyllinæð, blæðingar frá endaparmi); nýru og þvaggfæri (blóðmiga); áverkar og eitranir (mar) og æðar (flekklæðingar).

Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá tilfellum um ofnæmisviðbrögð, þ. á m. ofnæmisbjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum og alvarlegum húðviðbrögðum, þ. á m. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi (toxic epidermal necrolysis) og lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with

eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) við notkun lenalídómíðs. Heimildir hafa greint frá hugsanlegu krossofnæmi milli lenalídómíðs og talídómíðs.

Sjúklingar sem hafa fyrri sögu um alvarleg útbrot í tengslum við meðferð með talídómíði eiga ekki að fá meðferð með lenalídómíði (sjá kafla 4.4).

Önnur krabbamein

Í klínískum rannsóknum með lenalídómíði/dexametasóni hjá sjúklingum með mergæxli sem áður höfðu fengið meðferð, aðallega grunnfrumu- eða þekjufrumuhúðkrabbamein.

Brátt kyrningahvítblæði (AML)

• Mergæxli

Greint hefur verið frá tilvikum bráðs kyrningahvítblæðis í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli, sem voru í meðferð með lenalídómíði ásamt melfalani eða höfðu nýlokið meðferð með stórum skömmtum af melfalani samhliða samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT) (sjá kafla 4.4). Þessi aukning kom ekki fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni samanborið við talídómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni.

• Mergrangvöxtur

Grunnbreytur þ.m.t. flóknir frumuerfðafræðilegir eiginleikar og TP53 stökkbreyting tengjast versnun yfir í brátt kyrningahvítblæði hjá einstaklingum sem eru háðir blóðgjöfum og eru með brottfellingu 5q (Del 5q) (sjá kafla 4.4). Áætluð hætta á versnun yfir í brátt kyrningahvítblæði á 2 árum hjá sjúklingum sem höfðu brottfellingu 5q (Del 5q) eingöngu var 13,8%, samanborið við 17,3% hjá sjúklingum með brottfellingu 5q (Del 5q) og einn annan afbrigðilegan erfðafræðilegan eiginleika og 38,6% hjá sjúklingum með flókna kjarngerð.

Í greiningu sem gerð var að lokinni klínískri rannsókn á notkun lenalídómíðs við mergrangvexti var tíðni versunar yfir í brátt kyrningahvítblæði á 2 árum 27,5% hjá sjúklingum sem voru IHC-p53 jákvæðir og 3,6% hjá sjúklingum sem voru IHC-p53 neikvæðir ($p = 0,0038$). Hjá sjúklingunum sem voru IHC-p53 jákvæðir var tíðni versunar yfir í brátt kyrningahvítblæði lægri hjá þeim sjúklingum sem sýndu nægilega svörun til að verða óháðir blóðgjöfum (11,1%) samanborið við þá sem ekki sýndu svörun (34,8%).

Lifransjúkdómar

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir að lyfið kom á markað (tíðni ekki þekkt): bráðri lifrabilun og gallteppu (hvort tveggja mögulega banvænt), eitrunarlifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu og blandaðri frumueyðandi/gallteppulifrabólgu.

Rákvöðvalýsa

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur rákvöðvalýsa komið fyrir. Í sumum þeirra var lenalídómíð gefið ásamt statíni.

Skjaldkirtilssjúkdómar

Greint hefur verið frá tilvikum af vanstarfsemi og tilvikum af ofvirkni í skjaldkirtli (sjá kafla 4.4 Skjaldkirtilssjúkdómar).

Æxlisertingarviðbrögð (Tumour flare reaction (TFR)) og æxlislýsuheilkenni

Í rannsókn MCL-002, fengu um það bil 10% sjúklinga á meðferð með lenalídómíði TFR samanborið við 0% í samanburðarminum. Flest þessara tilvika komu fyrir í 1. lotu, öll voru tengd meðferðinni og flest voru 1. eða 2. stigs. Sjúklingar sem kunna að vera í hættu á að fá æxlisertingarviðbrögð eru þeir sem hafa háan MIPI-stuðul við greiningu eða stór æxli (að minnsta kosti eitt æxli sem er ≥ 7 cm þar sem þvermál er mest) við upphaf meðferðar. Í rannsókn MCL-002 var æxlislýsuheilkenni tilkynnt hjá einum sjúklingi í hvorum meðferðararmi. Í stuðningsrannsókninni MCL-001, fengu u.þ.b. 10% einstaklinga TFR; í öllum tilvikum 1. eða 2. stigs að alvarleika og öll tengd meðferðinni samkvæmt mati á því. Meirihluti þessara tilvika kom fyrir í 1. lotu. Engin tilvik æxlislýsuheilkennis voru tilkynnt í rannsókn MCL-001 (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn NHL-007 var tilkynnt um TFR hjá 19/146 (13,0%) sjúklinga í lenalídómíð/rituximab arminum samanborið við 1/148 (0,7%) sjúklinga í lyfleysu/rituximab arminum. Flest TFR (18 af 19) sem tilkynnt var um í lenalídómíði/rituximab arminum komu fram í fyrstu tveimur meðferðarlotunum. Einn sjúklingur með eitilbúaeitilæxli í lenalídómíð/rituximab arminum fékk 3. stigs TFR samanborið við engan sjúkling í lyfleysu/rituximab arminum. Í rannsókn NHL-008 fengu 7/177 (4,0%) sjúklinga með eitilbúaeitilæxli TFR; (3 tilvik voru 1. stigs og 4 tilvik voru 2. stigs), en 1 tilvik var metið sem alvarlegt. Í rannsókn NHL-007 kom TLS fram hjá 2 sjúklingum með eitilbúaeitilæxli (1,4%) í lenalídómíð/rituximab arminum og engum sjúklingi með eitilbúaeitilæxli í lyfleysu/rituximab arminum; hjá hvorugum sjúklingnum var um að ræða 3. eða 4. stigs tilvik. TLS kom fram hjá 1 sjúklingi með eitilbúaeitilæxli (0,6%) í rannsókn NHL-008. Þetta einstaka tilvik var metið sem alvarleg 3. stigs aukaverkun. Í rannsókn NHL-007 þurfti enginn sjúklingur að hætta meðferð með lenalídómíði/rituximabi vegna TFR eða æxlislýsuheilkennis.

Meltingarfæri

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi meðan á meðferð með lenalídómíði hefur staðið. Rof í meltingarvegi getur leitt til blóðsýkinga, og getur tengst dauðsföllum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Það er engin sérstök reynsla af meðhöndlun lenalídómíð ofskömmunar hjá sjúklingum, þó svo að í rannsóknnum á skammtasviði fengu sumir sjúklingar allt að 150 mg og í rannsóknnum á stökum skömmum fengu sumir sjúklingar allt að 400 mg. Eituráhrifin er takmörkuðu skammtastærðir í þessum rannsóknnum komu aðallega fram í blóði. Ef ofskömmun á sér stað er stuðningsmeðferð ráðlögð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur:L04AX04.

Verkunarháttur

Lenalídómíð binst beint við cereblon, sem er hluti af cullinhring E3 ubikítínligasa ensímfléttu sem inniheldur deoxýríbósakjarnsýru (DNA) – skemmdabindiprótein 1 (e. damage-binding protein 1, DDB1), cullin 4 (CUL4) og cullin 1-stilli (e. regulator of cullins 1, Roc1). Í blóðmyndandi frumum leiðir binding lenalídómíðs við cereblon til tengingar við hvarfefnispróteinin Aiolos og Ikaros sem eru umritunarþættir í eitilfrumum, en það leiðir til ubikítíntengingar þeirra og meðfylgjandi niðurbrots sem aftur leiðir til beinna eiturverkana á frumur og ónæmistemprandi verkunar.

Lenalídómíð hindrar á sértækan hátt útbreiðslu og eykur stýrðan frumudauða ákveðinna blóðmyndandi æxlisfrumna (þ.m.t. MM-æxlisfrumur í plasma, æxlisfrumur í eitilbúaeitilæxlum og þær með úrfellingar innan litnings 5), eykur frumumiðlað ónæmi sem miðlað er af T frumum og náttúrulegum drápsfrumum (NK) og fjölda NK, T og NK T frumna. Þegar um mergrangvexti er að ræða með brottfellingu 5q (Del 5q) olli lenalídómíð sértækri hömlun á óeðlilega klóninu með því að auka stýrðan frumudauða Del 5q frumna.

Samsetning lenalídómíðs og ritúximabs eykur mótefnaháð frumueiturhrif (ADCC) og beinan stýrðan frumudauða í æxlisfrumum í eitilbúaeitilæxlum.

Í verkunarmáta lenalídómíðs felast einnig viðbótaráhrif svo sem áhrif gegn æðamyndun og áhrif er örva rauðkornamyndun. Lenalídómíð hindrar æðamyndun með því að hamla flutning og viðloðun innanþekjufrumna og myndun öræða, eykur framleiðslu blóðrauða hjá fóstrum með CD34+

blóðmyndandi stofnfrumum, og hindrar framleiðslu á for-bólguvaldandi frumuboðum (t.d., TNF- α og IL-6) einkjörnunga.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun og öryggi lenalídómíðs hefur verið metið í sex 3. stigs rannsóknum á nýlega greindu mergæxli, tveimur 3. stigs rannsóknum á bakslagi í þrálátu mergæxli og einni 3. stigs og einni 3b. stigs rannsókn á hægfara eítílfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð eins og lýst er hér á eftir.

Nýlega greint mergæxli

• Viðhaldsmeðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum sem hafa gengist undir ASCT
Verkun og öryggi viðhaldsmeðferðar með lenalídómíði hefur verið metið í tveimur 3. stigs, fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, 2-arma, samanburðarrannsóknum með lyfleysu á samhliða hópum: CALGB 100104 og IFM 2005-02.

CALGB 100104

Sjúklingar á aldrinum 18 og 70 ára með virkt mergæxli sem þarfnast meðferðar og án undangenginnar versnunar eftir upphafsmeðferð gátu tekið þátt í rannsókninni.

Innan 90-100 daga eftir samgena stofnfrumuígræðslu var sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort viðhaldsmeðferð með lenalídómíði eða lyfleysu. Viðhaldsskammturinn var 10 mg einu sinni á dag á dögum 1-28 í endurteknum 28 daga lotum (aukinn í allt að 15 mg einu sinni á dag eftir 3 mánuði ef skammtatakmarkandi eituráhrif komu ekki fram) og meðferð var haldið áfram fram að sjúkdómsversnun.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) frá slembiröðun fram að sjúkdómsversnun eða dauða, hvort sem gerðist fyrst; rannsóknin hafði ekki styrk (power) fyrir endapunkt heildarlifunar. Alls var 460 sjúklingum slembiraðað: 231 sjúklingur fékk lenalídómíð og 229 sjúklingar fengu lyfleysu. Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar voru í jafnvægi í báðum örmum.

Rannsóknin var afblinduð samkvæmt ráðleggingum eftirlitsnefndar um niðurstöður (Data Monitoring Committee) eftir að komið var fram yfir viðmiðunarmörk fyrir fyrirfram skipulagðar milligreiningar á PFS. Eftir afblindun fengu sjúklingar í lyfleysuarminum að skipta yfir í meðferð með lenalídómíði fyrir sjúkdómsversnun.

Niðurstöður fyrir PFS við afblindun eftir fyrirfram skipulagða milligreiningu, miðað við lokadaginn 17. desember 2009 (15,5 mánaða eftirfylgni) sýndi fram á 62% minni hættu á sjúkdómsversnun eða dauða, lenalídómíði í vil (HR = 0,38; 95% CI 0,27 - 0,54; $p < 0,001$). Miðgildi heildarlifunar án versnunar var 33,9 mánuðir (95% CI NE; NE) í lenalídómíð arminum á móti 19,0 mánuðum (95% CI 16,2; 25,6) í lyfleysuarminum.

Ávinningur hvað varðar PFS kom fram bæði í undirhópi sjúklinga með fullkomna svörun (CR) og í undirhópi sjúklinga sem ekki höfðu náð CR.

Niðurstöður rannsóknarinnar, með lokadagsetningu gagnasöfnunar 1. febrúar 2016, eru birtar í töflu 7.

Tafla 7: Samantekt á heildarniðurstöðum um verkun

	Lenalídómíð (N = 231)	Lyfleysa (N = 229)
PFS skv. mati rannsakanda		
Miðgildi ^a tíma heildarlifunar, mánuðir (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI ^c ; p-gildi ^d	0,61 (0,48; 0,76); $< 0,001$	
PFS2^e		
Miðgildi ^a PFS2 tíma, mánuðir (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI ^c ; p-gildi ^d	0,61 (0,48; 0,78); $< 0,001$	

Heildarlifun		
Miðgildi ^a tíma heildarlifunar, mánuðir (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
8-ára lifunarhlutfall, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; p-gildi ^d	0,61 (0,46; 0,81); < 0,001	
Eftirfylgni		
Miðgildi ^f (lágmarkstími, hámarkstími), mánuðir: allir lifandi sjúklingar	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = confidence interval; öryggisbil; HR = hazard ratio; áhættuhlutfall; NE = not estimable: ekki hægt að meta; OS = overall survival;

heildarlifun; PFS = progression-free survival: lifun án versunar;

^a Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

^b 95% CI fyrir miðgildið.

^c Byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem ber saman áhættuföll í tengslum við viðkomandi meðferðararma.

^d p-gildið er samkvæmt mismun milli viðkomandi meðferðararma á ólagskiptu „log-rank“ prófi Kaplan-Meier kúrfunnar.

^e Könnunarendapunktur (PFS2). Ekki var litið á lenalídómíð sem gefið var þátttakendum í lyfleysuarminum sem skiptu um meðferð fyrir sjúkdómsversnun (PD) við afblindun rannsóknarinnar sem annan meðferðarvalkost (second line therapy).

^f Miðgildi eftirfylgni eftir samgena stofnfrumuígræðslu hjá öllum lifandi sjúklingum.

Lokadagur gagna: 17. des. 2009 og 1. feb. 2016

IFM 2005-02

Sjúklingar sem voru <65 ára við greiningu sem höfðu gengist undir ASCT og höfðu í það minnsta náð sjúkdómssvörun í jafnvægi við bata á blóðmynd gátu tekið þátt í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort viðhaldsmeðferð með lenalídómíði eða lyfleysu (10 mg einu sinni á dag á dögum 1-28 í endurteknum 28 daga lotum, aukið upp í 15 mg einu sinni á dag eftir 3 mánuði ef skammtatakmarkandi eitúrhreif komu ekki fram) eftir 2 lotur af styrkingarmeðferð með lenalídómíði (25 mg/dag á dögum 1-21 í 28 daga lotu). Meðferð var haldið áfram fram að sjúkdómsversnun.

Aðalendapunkturinn var lifun án versunar (PFS) sem skilgreindur var frá slembiröðun fram að sjúkdómsversnun eða dauða, hvort sem gerðist fyrst; rannsóknin hafði ekki styrk (power) fyrir endapunkt heildarlifunar. Alls var 614 sjúklingum slembiraðað: 307 sjúklingar fengu lenalídómíð og 307 sjúklingar fengu lyfleysu.

Rannsóknin var afblinduð samkvæmt ráðleggingum eftirlitsnefndar um niðurstöður eftir að komið var fram yfir viðmiðunarmörk fyrir fyrirfram skipulagðar milligreiningar á PFS. Eftir afblindun var sjúklingum sem fengu lyfleysu ekki skipt yfir í meðferð með lenalídómíði fyrir sjúkdómsversnun. Meðferð í lenalídómíðarminum var stöðvuð sem fyrirbyggjandi öryggisráðstöfun, eftir að ójafnvægi kom fram hvað varðar önnur krabbamein (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður fyrir PFS við afblindun eftir fyrirfram skipulagða milligreiningu, miðað við lokadaginn 7. júlí 2010 (31,4 mánaða eftirfylgni) sýndi fram á 48% minni hættu á sjúkdómsversnun eða dauða, lenalídómíði í vil (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; p < 0,001). Miðgildi heildarlifunar án versunar var 40,1 mánuðir (95% CI 37,5; 42,4) í lenalídómíð arminum á móti 22,8 mánuðum (95% CI 20,7; 27,4) í lyfleysuarminum.

Ávinningur hvað varðar PFS var minni hjá undirhópi sjúklinga með fullkomna svörun (CR) heldur en hjá undirhópi sjúklinga sem ekki höfðu náð CR.

Uppfærð lifun án versunar miðað við lokadaginn 1. febrúar 2016 (96,7 mánaða eftirfylgni) heldur áfram að sýna bættu lifun án versunar: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p < 0,001). Miðgildi heildarlifunar án versunar var 44,4 mánuðir (39,6; 52,0) í lenalídómíð arminum á móti 23,8 mánuðum (95% CI 21,2; 27,3) í lyfleysuarminum. Fyrir könnunarendapunktur (PFS2) var HR 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; p = 0,026) fyrir lenalídómíð á móti lyfleysu. Miðgildi heildar PFS2 var 69,9 mánuðir (95% CI 58,1; 80,0) í lenalídómíð arminum á móti 58,4 mánuðum (95% CI 51,1; 65,0) í lyfleysuarminum. Fyrir heildarlifun var HR 0,90 (95% CI 0,72; 1,13; p = 0,355) fyrir lenalídómíð á móti lyfleysu. Miðgildi tíma heildarlifunar voru 105,9 mánuðir (95% CI 88,8; NE) í lenalídómíð arminum á móti 88,1 mánuðum (95% CI 80,7; 108,4) í lyfleysuarminum.

- Lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir stofnfrumuígræðslu

Í SWOG S0777 rannsókninni var lagt mat á viðbót bortezómíbs við meðferð með lenalídómíði og dexametasóni, sem upphafsmeðferðar, sem fylgt var eftir með Rd meðferð fram að sjúkdómsversnun, hjá sjúklingum með mergæxli sem eru annaðhvort ekki hæfir fyrir ígræðslu eða hæfir fyrir ígræðslu en sem ekki voru með áætlun um að fara strax í ígræðslu.

Sjúklingar í lenalídómíð, bortezómíbi og dexametasón (RVd) arminum fengu 25 mg/dag af lenalídómíði til inntöku á dögum 1-14, 1,3 mg/m² af bortezómíbi til notkunar í bláæð á dögum 1,4, 8 og 11, og 20 mg/dag af dexametasóni til inntöku á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í endurteknum 21-dags lotum í allt að átta 21-dags lotum (24 vikur). Sjúklingar í lenalídómíð og dexametasón (Rd) arminum fengu lenalídómíð 25 mg/dag til inntöku á dögum 1-21 og dexametasón 40 mg/dag til inntöku á dögum 1, 8, 15, og 22 í endurteknum 28-daga lotum í allt að sex 28-daga lotum (24 vikur). Sjúklingar í báðum örmum fengu áframhaldandi Rd: lenalídómíð 25 mg/dag til inntöku á dögum 1-21 og dexametasón 40 mg/dag til inntöku á dögum 1, 8, 15 og 22 í endurteknum 28-daga lotum. Meðferð átti að halda áfram þar til sjúkdómur ágerðist.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)). Alls voru 523 sjúklingar teknir inn í rannsóknina og var 263 sjúklingum slembiraðað í RVd og 260 sjúklingum slembiraðað í Rd. Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknar voru mjög jafnir í báðum örmunum.

Niðurstöður varðandi lifun án versunar (PFS), skv. mati IRAC, þegar frumgreining fór fram, með lokunardegi gagna 5. nóvember 2015 (50,6 mánaða eftirfylgni) sýndi 24% minnkun áhættu m.t.t. sjúkdómsversunar eða dauða RVd í hag (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Miðgildi heildarlifunar án versunar var 42,5 mánuðir (95% CI 34,0; 54,8) í RVd arminum samanborið við 29,9 mánuði (95% CI 25,6; 38,2) í Rd arminum. Árangurinn var til staðar án tillits til hæfni fyrir stofnfrumuígræðslu.

Niðurstöður rannsóknarinnar, með lokunardegi gagna 1. desember 2016, þegar miðgildi tímalengdar eftirfylgni með öllum lifandi þátttakendum var 69,0 mánuðir, eru settar fram í töflu 8. Ávinningurinn sem er RVd í hag var til staðar án tillits til hæfni fyrir stofnfrumuígræðslu.

Tafla 8. Samantekt á upplýsingum um heildarverkun

	Upphafsmeðferð	
	RVd (3 vikna lotur × 8) (N = 263)	Rd (4 vikna lotur × 6) (N = 260)
PFS (mánuðir) skv. mati IRAC		
Miðgildi ^a PFS tíma, mánuðir (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-gildi ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Heildarlifun (mánuðir)		
Miðgildi ^a OS tíma, mánuðir (95% CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] ^c ; p-gildi ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Svörun – n (%)		
Heildarsvörun: CR, VGPR, eða PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Eftirfylgni (mánuðir)		
Miðgildi ^c (lág m., há m.): allir sjúklingar	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = confidence interval: öryggisbil; HR = hazard ratio: áhættuhlutfall; há m. = hámark; lág m. = lágmark; NE = not estimable: ekki hægt að meta; OS = overall survival: heildarlifun; PFS = progression-free survival: lifun án versunar sjúkdóms.

^a Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

^b Tvíhliða 95% öryggisbil fyrir miðgildi tímalengdar.

^c Byggt á ólagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem ber saman áhættuföll í tengslum við meðferðararmana (RVd:Rd).

^d p-gildið er byggt á ólagskiptu „log-rank“ prófi.

^c Miðgildi eftirfylgni var reiknað frá dagsetningu slembiröðunar. Lokunardagur gagna = 1. desember 2016.

Uppfærðar niðurstöður um heildarlifun, með lokunardag gagna 1. maí 2018 (miðgildi eftirfylgni 84,2 mánuðir fyrir lifandi þátttakendur) halda áfram að sýna ávinning m.t.t. heildarlifunar RVd í hag: HR = 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Hlutfall þátttakenda sem er á eftir 7 ár var 54,7% í RVd arminum samanborið við 44,7% í Rd arminum.

- Lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni hjá sjúklingum sem ekki eru hæfir fyrir stofnfrumuígræðslu

Öryggi og verkun lenalídómíðs var metin í 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, opinni, 3-arma rannsókn (MM 020) hjá sjúklingum sem voru að minnsta kosti 65 ára eða eldri, eða ef þeir voru yngri en 65 ára, komu ekki til greina fyrir stofnfrumuígræðslu vegna þess að þeir höfnuðu stofnfrumuígræðslu eða stofnfrumuígræðsla var ekki valkostur fyrir sjúklinginn vegna kostnaðar eða af öðrum ástæðum. Í rannsókninni (MM 020) var lenalídómíð og dexametasón (Rd) sem gefið var í tvær mismunandi tímalengdir (þ.e. fram að sjúkdómsversnun [Armur Rd] eða í allt að átján 28-daga lotur [72 vikur, armur Rd18]) borið saman við meðferð með melfalani, prednisóni og talídómíði (MPT) í að hámarki tólf 42-daga lotur (72 vikur). Sjúklingum var slembiraðað (1:1:1) í 1 af 3 meðferðarörmum. Þegar slembiröðun fór fram var sjúklingum lagskipt eftir aldri (≤ 75 og > 75 ára), stigi (ISS stig I og II annars vegar og stig III hins vegar), og landi.

Sjúklingarnir í Rd og Rd18 örmunum tóku 25 mg af lenalídómíði einu sinni á sólarhring á dögum 1 til 21 í 28-daga lotum samkvæmt rannsóknaráætlun. Dexametasón, 40 mg, var gefið einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15, og 22 í hverri 28-daga lotu. Upphafsskammtur og skammtaáætlun fyrir Rd og Rd18 voru aðlöguð að aldri og nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Sjúklingar > 75 ára fengu 20 mg skammt af dexametasóni einu sinni á sólarhring á dögum 1, 8, 15, og 22 í hverri 28-daga lotu. Allir sjúklingar fengu fyrirbyggjandi segavarnarmeðferð (létt heparín, warfarín, heparín, lágskammta aspirín) meðan á rannsókninni stóð.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)). Alls voru 1.623 sjúklingar teknir inn í rannsóknina, 535 sjúklingum var slembiraðað á Rd, 541 sjúklingi var slembiraðað á Rd18 og 547 sjúklingum var slembiraðað á MPT. Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar voru í jafnvægi milli allra 3 armanna. Almennt voru einstaklingarnir í rannsókninni með langt genginn sjúkdóm: af heildarþýðinu í rannsókninni var 41% með ISS á III stigi, 9% voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CLCr] < 30 ml/mín.). Miðgildi aldurs var 73 ár í örmunum þremur.

Niðurstöður rannsóknarinnar í uppfærðri greiningu á PFS, PFS2 og OS miðað við lokadag gagna 3. mars 2014 þar sem miðgildi tímalengdar eftirfylgni fyrir alla lifandi einstaklinga var 45,5 mánuðir eru birtar í töflu 9.

Tafla 9. Samantekt á heildarniðurstöðum um verkun

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS - (mánuðir) skv. mati rannsakanda			
Miðgildi ^a PFS tíma, mánuðir (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c ; p-gildi ^d			
Rd samanborið við MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd samanborið við Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 samanborið við MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS^c – (mánuðir)			
Miðgildi ^a PFS2 tíma, mánuðir (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-gildi ^d			
Rd samanborið við MPT	0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$		
Rd samanborið við Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 samanborið við MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Heildarlifun (OS) (mánuðir)			

Miðgildi ^a tíma heildarlifunar, mánuðir (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-gildi ^d			
Rd samanborið við MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd samanborið við Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 samanborið við MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Eftirfylgni (mánuðir)			
Miðgildi ^f (lágmarkstími, hámarkstími): allir sjúklingar	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Mergæxli svörun^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Heildarsvörun: CR, VGPR, eða PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Tímalengd svörunar - (mánuðir)^h			
Miðgildi ^a (95% CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyeloma therapy: meðferð gegn mergæxli; CI = confidence interval: öryggisbil; CR = complete response: fullkomin svörun; d = lágskammta dexametasón; HR = hazard ratio: áhættuhlutfall; IMWG = International Myeloma Working Group: alþjóðlegur vinnuhópur um mergæxli; IRAC = Independent Response Adjudication Committee: óháð nefnd sem dæmir svörun; M = melfalani; NE = not estimable: ekki hægt að meta; P = prednisón; PFS = progression-free survival: lifun án versunar; PR = partial response: hlutasvörun; R = lenalídómíð; Rd = Rd gefið þar til versnun sjúkdóms er skráð; Rd18 = Rd gefið í ≤ 18 lotur; T = talíðómíð; VGPR = very good partial response: mjög gott hlutasvar.

^a Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

^b 95% CI fyrir miðgildið.

^c Byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem ber saman áhættuföll í tengslum við viðkomandi meðferðararma.

^d p-gildið er samkvæmt mismun milli viðkomandi meðferðararma á ólagskiptu „log-rank“ prófi Kaplan-Meier kúrfunnar.

^e Könnunarendapunktur (PFS2).

^f Miðgildið er tölfæðilega einbreytt án leiðréttingar fyrir skerðingu (e. censoring).

^g Besta mat á viðurkenndri svörun meðan á meðferðarfasa rannsóknarinnar stendur (til skilgreiningar á hverjum svörunarflokki, lokunardagur gagna = 24. maí 2013).

^h Lokadagur gagna = 24. maí 2013.

- Lenalídómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum sem ekki koma til greina fyrir ígræðslu

Öryggi og verkun meðferðar með lenalídómíði var metin í 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, 3-arma rannsókn (MM-015) hjá sjúklingum sem voru 65 ára eða eldri og voru með kreatínín í sermi < 2,5 mg/dl. Í rannsókninni var lenalídómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni (MPR), með eða án viðhaldsmeðferðar með lenalídómíði fram að sjúkdómsversnun, borið saman við melfalani og prednisón í að hámarki 9 lotur. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 í einn af þremur meðferðarörmum. Sjúklingum var lagskipt við slembiröðun eftir aldri (≤ 75 ára samanborið við > 75 ára) og stigi (ISS; Stig I og II samanborið við stig III).

Þessi rannsókn beindist að því að athuga notkun samsettrar meðferðar með MPR (melfalani 0,18 mg/kg til inntöku á dögum 1 til 4 í endurteknum 28-daga lotum; prednisóni 2 mg/kg til inntöku á dögum 1 til 4 í endurteknum 28-daga lotum og lenalídómíði 10 mg/sólarhring til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum) til innleiðslumeðferðar í allt að 9 lotur. Sjúklingar sem luku 9 lotum eða sem gátu ekki lokið 9 lotum vegna óþols héldu áfram í viðhaldsmeðferð og byrjuðu á lenalídómíð 10 mg til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28-daga lotum þar til sjúkdómsversnun átti sér stað.

Aðalendapunkturinn í rannsókninni var lifun án versunar sjúkdóms (PFS). Alls voru 459 sjúklingar teknir inn í rannsóknina, og var 152 sjúklingum slembiraðað á MPR+R, 153 sjúklingum slembiraðað á MPR+p og 154 sjúklingum slembiraðað á MPP+p. Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar voru í jafnvægi milli allra 3 armanna; bent skal á að um það bil 50% sjúklinganna sem teknir voru inn í hvern arm höfðu eftirfarandi eiginleika: ISS stig III og kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. Miðgildi aldurs var 71 ár í MPR+R og MPR+p örmunum og 72 ár í MPP+p arminum.

Í greiningu á PFS, PFS2 og OS miðað við stöðuna eins og hún var í apríl 2013 þar sem miðgildi

tímalengdar eftirfylgni fyrir alla lifandi einstaklinga var 62,4 mánuðir, niðurstöður rannsóknarinnar eru birtar í töflu 10:

Tafla 10. Samantekt á heildarniðurstöðum um verkun

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS - (mánuðir) skv. mati rannsakenda			
Miðgildi ^a PFS tíma, mánuðir [95% CI]	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 [13,2;15,7]	13,1 [12,0; 14,8]
Áhættuhlutfall [95% CI]; p-gildi			
MPR+R samanborið við MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R samanborið við MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p samanborið við MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (mánuðir)[□]			
Miðgildi ^a PFS2 tíma, mánuðir (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
Áhættuhlutfall (95% CI); p-gildi			
MPR+R samanborið við MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R samanborið við MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p samanborið við MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Heildarlífur (OS) (mánuðir)			
Miðgildi ^a tíma heildarlífunar, mánuðir (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
Áhættuhlutfall [95% CI]; p-gildi			
MPR+R samanborið við MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R samanborið við MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p samanborið við MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Eftirfylgni (mánuðir)			
Miðgildi (lágmark, hámark): allir sjúklingar	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Svörun mergæxlis skv. mati rannsakenda n (%)			
Heildarsvörun (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Hlutasvörun (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Sjúkdómur í jafnvægi (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ekki hægt að meta svörun (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Tímalengd svörunar mergæxlis (CR+PR) – skv. mati rannsakenda (mánuðir)			
Miðgildi ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = confidence interval: öryggisbil; CR = complete response: fullkomin svörun; HR = Hazard Rate: Áhættuhlutfall; M = melfalan; NE = not estimable: ekki hægt að meta; OS = overall survival: heildarlífur; p = placebo: lyfleysa; P = prednisón;

PD = progressive disease: versnandi sjúkdómur; PR = partial response: hlutasvörun; R = lenalídómíð; SD = stable disease: sjúkdómur í

jafnvægi; VGPR = very good partial response: mjög gott hlutasvar.

^a Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

[□] PFS2 (könnunarendapunktur) var skilgreindur fyrir alla sjúklinga (ITT) sem tíminn frá slembiröðun fram að upphafi 3 valkosta meðferðar við mergæxli (e. antimyeloma therapy, AMT) eða andláti fyrir alla sjúklinga sem var slembiraðað

Stuðningsrannsóknir á nýlega greindu mergæxli

Gerð var opin, slembiröðuð, fjölsetra 3. stigs rannsókn (ECOG E4A03) hjá 445 sjúklingum með nýlega greint mergæxli; 222 sjúklingum var slembiraðað í lenalídómíð/lágskammta dexametasón arminn og 223 var slembiraðað í arminn sem fékk lenalídómíð/staðlaða skammta af dexametasóni. Sjúklingar sem var slembiraðað í arminn sem fékk lenalídómíð/staðlaða skammta af dexametasóni fengu 25 mg/sólarhring af lenalídómíð á dögum 1 til 21 í hverri 28-daga lotu ásamt 40 mg/sólarhring af dexametasóni á dögum 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 í hverri 28 daga lotu í fyrstu fjórar loturnar. Sjúklingar sem var slembiraðað í arminn sem fékk lenalídómíð/lágskammta dexametasón fengu 25

mg/sólarhring af lenalídómíði á dögum 1 til 21 í hverri 28-daga lotu ásamt lágskammta dexametasóni – 40 mg/sólarhring á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28-daga lotu. Í hópnum sem fékk lenalídómíð/lágskammta dexametasón var gert hlé á meðferð að minnsta kosti einu sinni hjá 20 sjúklingum (9,1%) samanborið við hjá 65 sjúklingum (29,3%) í arminum sem fékk lenalídómíð/staðlaðan skammt af dexametasóni.

Í greiningu sem var gerð eftir á, kom fram lægri dánartíðni í arminum sem fékk lenalídómíð/lágskammta dexametasón 6,8% (15/220) samanborið við arminn sem fékk lenalídómíð/staðlaðan skammt af dexametasóni 19,3% (43/223) í sjúklingahópnum sem var með nýlega greint mergæxli og var miðgildi eftirfylgni 72,3 vikur.

Hins vegar hefur mismunurinn á heildarlifun lenalídómíði/lágskammta dexametasóni í hag tilhneigingu til að minnka við lengri eftirfylgni.

Mergæxli þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð er að ræða

Verkun og öryggi lenalídómíðs voru metin í tveimur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarránsóknum með lyfleysu og samanburðarhóp (MM-009 og MM-010) á meðferð með lenalídómíði og dexametasóni miðað við dexametasón eitt og sér hjá sjúklingum með mergæxli sem þegar höfðu verið meðhöndlaðir. Af þeim 353 sjúklingum í MM-009 og MM-010 ránsóknunum sem fengu lenalídómíð/dexametasón voru 45,6% 65 ára eða eldri. Af þeim 704 sjúklingum sem voru metnir í MM-009 og MM-010 ránsóknunum voru 44,6% 65 ára eða eldri.

Í báðum ránsóknunum tóku sjúklingarnir í lenalídómíð/dexametasón (len/dex) hópnum inn 25 mg af lenalídómíði einu sinni á dag á degi 1 til 21 og samsvarandi lyfleysuhylki einu sinni á dag á dögum 22 til 28 í hverri 28-daga lotu. Sjúklingar í lyfleysu/dexametasón (lyfleysu/dex) hópnum tóku 1 lyfleysuhylki á dögum 1 til 28 í hverri 28-daga lotu. Sjúklingar í báðum meðferðarhópum tóku inn 40 mg af dexametasóni einu sinni á dögum 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 í hverri 28-daga lotu í fyrstu 4 meðferðarlotunum. Dexametasón skammturinn var minnkaður í 40 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 4 í hverri 28-daga lotu eftir fyrstu 4 meðferðarlotunum. Í báðum ránsóknum átti meðferð að halda áfram þar til sjúkdómurinn versnaði. Í báðum ránsóknum var skammtaáðlögun leyfð í samræmi við klínískar niðurstöður og ránsóknarniðurstöður.

Meginendapunktur verkunar í báðum ránsóknum var tími fram að versnun sjúkdóms (*time to progression*, TTP). Í heild voru 353 sjúklingar metnir í MM-009 ránsókninni; 177 í len/dex hópnum og 176 í lyfleysu/dex hópnum. Í heild var 351 sjúklingur metinn í MM-010 ránsókninni; 176 í len/dex hópnum og 175 í lyfleysu/dex hópnum.

Í upphafi beggja ránsókna voru lýðfræðileg og sjúkdómatengd gildi sambærileg hjá len/dex hópnum og lyfleysu/dex hópnum. Hjá báðum sjúklingahópum var miðgildi aldurs 63 ár og svipaða kynjaskiptingu. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) færnimat var svipuð hjá báðum hópnum, svo og fjöldi og tegund fyrri meðferða.

Fyrirfram skipulagðar milligreiningar á báðum ránsóknum sýndu að len/dex gaf tölfræðilega marktækt betri árangur ($p < 0,00001$) en dexametasón eitt og sér við meginendapunkt verkunar, TTP (miðgildi tímallengdar eftirfylgni var 98,0 vikur). Full svörin (*complete response*) og heildarsvörin (*overall response*) í len/dex arminum var einnig marktækt meiri en í lyfleysu/dex armi beggja ránsóknanna. Niðurstöður þessara greininga leiddu til afblindunar í báðum ránsóknum til að gera sjúklingum í lyfleysu/dex hópnum kleift að fá meðferð með len/dex samsetningunni.

Í áframhaldandi eftirfylgni með greiningu á virkni og var miðgildi eftirfylgni 130,7 vikur. Í töflu 11 eru teknar saman niðurstöður samantekinna greininga á virkni á eftirfylgnitímabilinu í MM-009 og MM-010 ránsóknunum.

Í þessari samanlögðu framhaldseftirfylgnigreiningu, var TTP miðgildi 60,1 vika (95% CI: 44,3; 73,1) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með len/dex (N = 353), miðað við 20,1 vikur (95% CI: 17,7; 20,3) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu/dex (N = 351). Miðgildi lifunar án

versnunar sjúkdóms (*PFS*) var 48,1 vika (95% CI: 36,4; 62,1) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með len/dex miðað við 20,0 vikur (95% CI: 16,1; 20,1) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu/dex. Miðgildi lengdar meðferðar var 44,0 vikur (lágmark: 0,1, hámark: 254,9) fyrir len/dex og 23,1 vika (lágmark: 0,3; hámark: 238,1) fyrir lyfleysu/dex. Full svörun (CR), hlutasvörun (*partial response*, PR) og heildarsvörun (CR+PR) héldust marktækt hærrí í len/dex arminum en í lyfleysu/dex arminum í báðum rannsóknunum. Miðgildi heildarlifunar (*overall survival*) í samanlögðu framhaldseftirfylgnigreiningunni í rannsóknunum er 164,3 vikur (95% CI: 145,1; 192,6) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með len/dex miðað við 136,4 vikur (95% CI: 113,1; 161,7) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu/dex. Þrátt fyrir að 170 af þeim 351 sjúklingi sem var slembiraðað til að fá lyfleysu/dex fengu lenalídómíð eftir sjúkdómsversnun eftir að rannsóknirnar voru afblindaðar, sýndi samanlögð greining á heildarlifun fram á tölfræðilega marktæka bætta lifun með len/dex miðað við lyfleysu/dex (HR = 0,833, 95% CI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tafla 11. Yfirlit yfir niðurstöður virknigreiningar fram að lokadagsetningu (cut-off date) framhaldseftirfylgni - Samanlagðar rannsóknir MM-009 (lokadagsetning 23. júlí 2008) og MM-010 (lokadagsetning 2. mars 2008)

Endapunktur	len/dex (n = 353)	lyfleysu/dex (n = 351)	
Tími að atburði			HR [95% CI], p-gildi^a
Tími fram að versnun sjúkdóms Miðgildi [95% CI], vikur	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Lifun án versnunar sjúkdóms Miðgildi [95% CI], vikur	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Heildarlifun Miðgildi [95% CI], vikur 1 árs heildarlifunarhlutfall	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Svörunarhlutfall			Líkindahlutfall [95% CI], p-gildi^b
Heildarsvörun [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Full svörun [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

^a: Tvíhliða „log rank“ próf til samanburðar á lifunarkúrfum milli meðferðarhópa

^b: Tvíhliða samfelldnileiðrétt (continuity-corrected) kí-kvaðrat próf

Mergrangvöxtur

Verkun og öryggi lenalídómíðs var metið hjá sjúklingum með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum vegna mergrangvaxtar með væga- eða miðlungsmikla-1-áhættu, í tengslum við óeðlilega arfgerð vegna 5q brottfellingar með eða án annarra óeðlilegra erfðafæðilegra þátta, í tveimur meginrannsóknum: III. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu, 3-arma rannsókn á tveimur skömmtum af lenalídómíði til inntöku (10 mg og 5 mg) samanborið við lyfleysu (MDS-004); og II. stigs, fjölsetra, eins-arms, opinni rannsókn á lenalídómíði (10 mg) (MDS-003).

Niðurstöðurnar sem birtar eru hér á eftir taka til þýðis samkvæmt meðferðaráætlun (intent-to-treat population) í MDS-003 og MDS-004 rannsóknunum og eru niðurstöðurnar úr undirhópnum, sem var eingöngu með brottfellingu 5q (Del 5q), sýndar sérstaklega.

Í MDS-004 rannsókninni, þar sem 205 sjúklingum var slembiraðað jafnt til að fá 10 mg eða 5 mg af lenalídómíði eða lyfleysu, fólst greiningin á verkun fyrst og fremst í samanburði á tíðni þess að sjúklingar væru ekki lengur háðir blóðgjöfum í 10 mg og 5 mg örmum rannsóknarinnar samanborið við lyfleysuarminn (tvíblindur fasi í 16 til 52 vikur og opinn fasi í allt að 156 vikur). Sjúklingum sem ekki höfðu að minnsta kosti minniháttar svörun rauðra blóðkorna eftir 16 vikur áttu að hætta á meðferð. Sjúklingar sem sýndu að minnsta kosti minniháttar svörun rauðra blóðkorna gátu haldið

áfram á meðferð þar til rauðum blóðkornum fækkaði, sjúkdómsversnun átti sér stað eða óásættanleg eiturverkun kom fram. Sjúklingar sem fengu upphaflega lyfleysu eða 5 mg af lenalídómíði og sýndu ekki að minnsta kosti minniháttar svörun eftir 16 vikur á meðferð fengu að skipta af lyfleysu yfir á 5 mg af lenalídómíði eða halda áfram á meðferð með stærri skammti af lenalídómíði (af 5 mg yfir á 10 mg).

Í MDS-003 rannsókninni, þar sem 148 sjúklingar fengu 10 mg skammt af lenalídómíði, fólst greiningin á verkun fyrst og fremst í því að meta verkun meðferðar með lenalídómíði m.t.t. þess að auka blóðmyndun hjá einstaklingum með mergrangvöxt með væga- eða miðlungsmikla-1- áhættu.

Tafla 12. Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun – rannsóknirnar MDS-004 (tvíblindur fasi) og MDS-003, þýði samkvæmt meðferðaráætlun (intent-to-treat population)

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Lyfleysa * N = 67	10 mg N = 148
Sjúklingur óháður blóðgjöf (≥ 182 dagar) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Sjúklingur óháður blóðgjöf (≥ 56 dagar) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Miðgildi tíma fram að því að sjúklingur er óháður blóðgjöf (vikur)	4,6	4,1	0,3	4,1
Miðgildi tímallengdar sem sjúklingur er óháður blóðgjöf (vikur)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Miðgildi aukningar blóðrauða, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Einstaklingar sem fengu meðferð með 10 mg af lenalídómíði í 21 dag af 28-daga lotum

^{††} Einstaklingar sem fengu meðferð með 5 mg af lenalídómíði í 28 daga af 28-daga lotum

* Meirihluti sjúklinga sem voru á lyfleysu hættu á tvíblindu meðferðinni vegna skorts á verkun eftir meðferð í 16 vikur áður en þeir fóru yfir í opna fasann

[#] Í tengslum við aukningu blóðrauða um ≥ 1 g/dl [∞]

Náðist ekki (Not reached) (þ.e. miðgildi náðist ekki)

Í MDS-004 rannsókninni var hlutfall sjúklinga með mergrangvöxt sem náðu aðalendapunktinum, að vera óháðir blóðgjöf (> 182 daga), marktækt hærra í hópi þeirra sem fengu 10 mg af lenalídómíði samanborið við þá sem fengu lyfleysu (55,1% samanborið við 6,0%). Af þeim 47 sjúklingum sem höfðu eina frumufræðilega afbrigðileikann brottfellingu á 5q (Del 5q) og fengu 10 mg af lenalídómíði, náðu 27 sjúklingar (57,4%) því að verða óháðir blóðgjöfum.

Miðgildi tímans fram að því að sjúklingur var óháður blóðgjöf var 4,6 vikur hjá þeim sem fengu 10 mg af lenalídómíði. Miðgildi tímallengdar sem sjúklingur var óháður blóðgjöf náðist ekki í neinum meðferðararmanna, en ætti að vera meira en 2 ár hjá einstaklingunum sem fengu meðferð með lenalídómíði. Miðgildi aukningar blóðrauða frá upphafi rannsóknar var 6,4 g/dl hjá þeim sem fengu 10 mg.

Aukaendapunktur í rannsókninni voru frumufræðileg svörun (í 10 mg arminum sást meiriháttar frumufræðileg svörun hjá 30,0% einstaklinga og minniháttar frumufræðileg svörun hjá 24,0% einstaklinga), mat á heilsutengdum lífsgæðum (Health Related Quality of Life (HRQoL)) og framvinda yfir í brátt kyrringahvítblæði. Niðurstöður varðandi frumufræðilega svörun og HRQoL voru í samræmi við niðurstöður varðandi aðalendapunktinn og meðferð með lenalídómíði í vil samanborið við lyfleysu.

Í MDS-003 rannsókninni var það hátt hlutfall sjúklinga með mergrangvöxt sem náðu því að verða óháðir blóðgjöf (> 182 daga), á meðferð með 10 mg af lenalídómíði (58,1%). Miðgildi tímans fram að því að sjúklingur varð óháður blóðgjöf var 4,1 vika. Miðgildi tímabilsins sem sjúklingur var

óháður blóðgjöf var 114,4 vikur. Miðgildi aukningar blóðrauða var 5,6 g/dl hjá þeim sem fengu 10 mg. Meiriháttar frumferðafræðileg svörun sást hjá 40,9% einstaklinga og minniháttar frumferðafræðileg svörun hjá 30,7% einstaklinga.

Stór hluti einstaklinga sem tóku þátt í MDS-003 (72,9%) og MDS-004 (52,7%) höfðu áður fengið meðferð með lyfjum sem örva myndun rauðra blóðkorna.

Möttulfrumukrabbamein

Verkun og öryggi lenalídómíðs var metið hjá sjúklingum með möttulfrumukrabbamein í 2. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn með samanburði við eitt lyf að vali rannsakanda, hjá sjúklingum sem fengu bakslag eftir síðustu meðferð eða höfðu fengið bakslag í eitt til þrjú skipti (rannsókn MCL-002).

Sjúklingar sem voru að minnsta kosti 18 ára að aldri og með vefjafræðilega staðfest möttulfrumukrabbamein og æxli sem hægt var að mæla á tölvusneiðmynd voru teknir inn í rannsóknina. Sjúklingar þurftu að hafa fengið viðeigandi meðferð áður sem fól í sér að minnsta kosti eina fyrri samsetta krabbameinslyfjameðferð. Einnig þurftu sjúklingarnir að vera óhæfir fyrir öflugra krabbameinslyfjameðferð og/eða ígræðslu á þeim tíma sem þeir voru teknir inn í rannsóknina. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 í lenalídómíðarminn og samanburðararminn. Meðferð að vali rannsakanda var valin fyrir slembiröðun og samanstóð af einlyfjameðferð með klórambúcíli, cýtarabíni, rituximabi, flúdarabíni eða gemcítabíni.

Lenalídómíð var gefið til inntöku, 25 mg einu sinni á dag, á 1.-21. degi (frá 1. degi til 21. dags) í endurteknum 28-daga lotum þar til versnun eða óásættanleg eiturverkun kom fram. Sjúklingar með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi fengu minni upphafsskammt af lenalídómíði, 10 mg á dag samkvæmt sömu áætlun.

Lýðfræðiupplýsingar við upphaf rannsóknar voru sambærilegar milli lenalídómíðarmsins og samanburðararmsins. Í báðum sjúklingahópunum var miðgildi aldurs 68,5 ár og var hlutfall milli karla og kvenna sambærilegt. Frammistaða samkvæmt ECOG-færnimati var sambærileg hjá hópunum, svo og fjöldi fyrri meðferða.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókn MCL-002 var lifun án versunar (e. progression free survival [PFS]).

Niðurstöður um verkun hjá þýði samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-to Treat (ITT) population) voru metnar af óháðu matsnefndinni (e. Independent Review Committee, IRC) og eru birtar í töflu 13 hér á eftir.

Tafla 13. Samantekt á niðurstöðum verkunar – rannsókn MCL-002, þýði samkvæmt meðferðaráætlun

	Lenalídómíðarmurinn	Samanburðararmurinn
	N = 170	N = 84
PFS		
PFS, miðgildi^a [95% CI]^b (vikur)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Runubundið HR [95% CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Runubundið „log rank“ próf, p-gildi ^c	0,004	
Svörun^a, n (%)		
Heildarsvörun (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Hlutasvörun (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Sjúkdómur í jafnvægi (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Versnandi sjúkdómur (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Ekki gert/Vantar	18 (10,6)	5 (6,0)

ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-gildi ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-gildi ^c	0,043	
Tímalengd svörunar, miðgildi^a [95% CI] (vikur)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Heildarlifun		
HR [95% CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
„Log rank“ próf, p-gildi	0,520	

CI = confidence interval: öryggisbil; CRR = complete response rate; CR = complete response: fullkomin svörun; CRu = complete response unconfirmed: fullkomin svörun óstaðfest; DMC = Data Monitoring Committee: eftirlitsnefnd um niðurstöður; ITT = intent-to-treat: samkvæmt meðferðaráætlun; HR = hazard ratio: áhættuhlutfall; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index: alþjóðlegur stuðull fyrir horfur möttulfrumukrabbameins; NA = not applicable: á ekki við; ORR = overall response rate: tíðni fullkominnar svörunar; PD = progressive disease: versnandi sjúkdómur; PFS = progression-free survival: lifun án versunar; PR = partial response: hlutasvörun; SCT = stem cell transplantation: stofnfrumuígræðsla; SD = stable disease: stöðugur sjúkdómur; SE = standard error: staðalvilla.

^a Miðgildið var byggt á KM matinu.

^b Bilið var reiknað út sem 95% öryggisbil um miðgildi lifunartíma.

^c Meðaltalið og miðgildið eru einbreyttölfræðigildi án aðlögunar leiðréttingar fyrir aðlögun.

^d Lagskiptingarbreytumar voru m.a. tími frá greiningu fram að fyrsta skammti (< 3 ár og ≥ 3 ár), tími frá síðastliðinni fyrri altækri meðferð við eitilfrumuæxli fram að fyrsta skammti (< 6 mánuðir og ≥ 6 mánuðir), fyrri stofnfrumuígræðsla (já eða nei), og upphafsgildi MIPI (lítill, miðlungsmikill, og veruleg áhætta). ^e Runubundið próf var byggt á vegnu meðaltali „log rank“ prófs þar sem notað var ólagskipt „log rank“ próf fyrir stækkun á úrtaki og ólagskiptu „log rank“ prófi fyrir aðalgreininguna. Vegin meðaltöl eru samkvæmt framkomnum tilvikum á þeim tíma sem þriðji fundur eftirlitsnefndarinnar um niðurstöður var haldinn og eru byggð á mismuninum milli tilvika sem áttu sér stað og tilvika sem búist var við á þeim tíma sem aðalgreiningin fór fram. Runubundna áhættuhlutfallið í tengslum við það og viðkomandi 95% öryggisbil eru sýnd.

Í rannsókn MCL-002, í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, var heildaraukning á dauðsföllum innan 20 vikna í lenalídómíðarminum 22/170 (13%) samanborið við 6/84 (7%) í samanburðarminum. Hjá sjúklingum með mikla æxlisbyrði voru samsvarandi tölur 16/81 (20%) og 2/28 (7%) (sjá kafla 4.4).

Eitilbúaeitilæxli

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Verkun og öryggi lenalídómíðs í samsettri meðferð með rituximabi samanborið við rituximab ásamt lyfleysu var metið hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð, þ.m.t. eitilbúaeitilæxli, í 3. stigs, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Alls var 358 sjúklingum sem voru að minnsta kosti 18 ára og voru með vefjafræðilega staðfest randbeltiseitilæxli eða eitilbúaeitilæxli á stigi 1, 2 eða 3a (CD20+ með frumufæðissjargreiningu eða vefjaefnafræði) samkvæmt mati rannsakandans eða meinafræðings á staðnum, slembiraðað í hlutfallinu 1:1. Þátttakendur höfðu áður fengið meðferð með að minnsta kosti einni altækri krabbameinslyfjameðferð, ónæmismeðferð eða krabbameinslyfja-ónæmismeðferð.

Lenalídómíð var gefið til inntöku, 20 mg einu sinni á dag, á 1.-21. degi í endurteknum 28 daga lotum í 12 lotur eða þar óásætlanleg eiturverkun kom fram. Skammturinn af rituximabi var 375 mg/m² í hverri viku í lotu 1 (dagar 1, 8, 15 og 22) og á degi 1 í hverri 28 daga lotu frá lotum 2 til 5. Allir skammtaútreikningar fyrir rituximab voru byggðir á líkamsyfirborði sjúklinga (BSA) þar sem notuð var raunveruleg þyngd sjúklingsins.

Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir í meðferðarhópnum tveimur.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að bera saman verkun lenalídómíðs í samsettri meðferð með rituximabi og verkun rituximabs ásamt lyfleysu hjá einstaklingum með endurkomið/þrálátt eitilbúaeitilæxli á stigi 1, 2 eða 3a eða randbeltiseitilæxli. Ákvörðun um verkun var byggð á lifun án versunar sjúkdóms sem var aðalendapunkturinn, samkvæmt mati óháðu matsnefndarinnar með notkun á viðmiðum alþjóðlega vinnuhópsins (IWG) frá árinu 2007 en án jáeindaskönnunar (PET).

Aukamarkmið rannsóknarinnar voru að bera saman öryggi lenalídómíðs í samsettri meðferð með rituximabi og öryggi rituximabs ásamt lyfleysu. Önnur aukamarkmið voru að bera saman verkun rituximabs ásamt lenalídómíði og rituximabs ásamt lyfleysu með því að nota eftirfarandi verkunarbreytur: Heildartíðni svörunar (overall response rate, ORR), tíðni fullkominnar svörunar (complete response rate, CR) og tímalengd svörunar (duration of response, DoR) samkvæmt viðmiðum alþjóðlega vinnuhópsins (IWG) frá árinu 2007 án jáeindaskönnunar og heildarlifun (OS).

Niðurstöður frá heildarþýðinu, þ.m.t. fyrir eitilbúaæxli og randbeltiseitilæxli (MZL), sýndu fram á miðgildi eftirfylgni sem nam 28,3 mánuðum, rannsóknin náði aðalendapunktinum lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) með áhættuhlutfall (HR) (95% öryggismörk [CI]) sem nema 0,45 (0,33; 0,61) p-gildi < 0,0001. Niðurstöður verkunar fyrir þýðið með eitilbúaæxli eru sýndar í töflu 14.

Tafla 14: Samantekt á niðurstöðum verkunar fyrir eitilbúaæxli – rannsókn CC-5013-NHL-007

	Eitilbúaæitilæxli (N = 295)	
	Lenalídómíð og Rituximab (N = 147)	Lyfleysa og Rituximab (N = 148)
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (Ritskoðunarreglur (e. Censoring Rules EMA))		
Miðgildi PFS ^a (95% CI) (mánuðir)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-gildi	< 0,0001 ^c	
Hlutlæg svörun^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
95 % CI ^f		
Fullkomin svörun^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
95 % CI ^f		
Tímalengd svörunar^d (miðgildi) (mánuðir)	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
95% CI ^a		
Heildarlifun^{d, e} (OS)		
Hlutfall heildarlifunar eftir 5 ár %	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Eftirfylgni		
Miðgildi tímalengdar eftirfylgni (lágmark, hámark) (mánuðir)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Miðgildi mats úr Kaplan-Meier greiningu

^b Áhættuhlutfall og öryggisbil þess voru áætluð út frá hlutfallslegu ólagskiptu Cox áhættulíkani.

^c P-gildi úr log-rank prófi.

^d Auka- og könnunarendapunktur eru ekki α -stýrðir

^e Við eftirfylgni sem var að miðgildi 66,14 mánuðir, komu fram 19 dauðsföll í R² arminum og 38 dauðsföll í samanburðarminum.

^f Nákvæmt öryggisbil fyrir tvíkostadreifingu.

Eitilbúaæitilæxli hjá sjúklingum sem fengu bakslag eftir meðferð með rituximabi

MAGNIFY - CC 5013-NHL-008

Alls voru 232 þátttakendur sem voru að minnsta kosti 18 ára og voru með vefjafræðilega staðfest eitilbúaæitilæxli (á stigi 1, 2, 3a eða MZL) samkvæmt mati rannsakandans eða meinafræðings á staðnum, skráðir í upphafsmeðferðartímabilið með 12 lotum af lenalídómíði ásamt rituximabi. Þátttakendum sem náðu fullkominni svörun (CR)/óstaðfestri fullkominni svörun (CRu), hlutasvörun (PR) eða stöðugum sjúkdómi (SD) í lok innleiðslutímabilsins var slembiraðað yfir á viðhaldstímabilið. Allir skráðir þátttakendur þurftu að hafa áður fengið að

minnsta kosti eina altæka meðferð við eitilæxli. Öfugt við rannsókn NHL-007 tók NHL-008 rannsóknin til sjúklunga sem fengu bakslag eftir meðferð með rituximabi (engin svörun eða fengu bakslag innan 6 mánaða frá meðferð með rituximabi eða sem fengu bakslag bæði eftir meðferð með rituximabi og krabbameinslyfjameðferð).

Á innleiðslutímabilinu voru gefin 20 mg af lenalídómíði á 1.-21. degi í endurteknum 28 daga lotum í allt að 12 lotur eða þar til óásætlanleg eiturverkun kom fram, samþykkið var afturkallað eða sjúkdómsversnun átti sér stað. Skammtur rituximabs var 375 mg/m² í hverri viku í lotu 1 (dagur 1, 8, 15 og 22) og á fyrsta degi hvarrar 28 daga lotu (lotur 3, 5, 7, 9 og 11) í allt að 12 lotu meðferð. Allir skammtaútreikningar fyrir rituximab voru byggðir á líkamsyfirborði sjúklingsins (BSA) og raunverulegri þyngd.

Upplýsingarnar sem settar eru fram eru byggðar á milligreiningu þar sem lögð er áhersla á einarma innleiðslutímabilið. Ákvarðanir um verkun eru byggðar á heildartíðni svörunar með bestu svörun sem aðalendapunktur með því að nota breytingu á svörunarviðmiðum alþjóðlega vinnuhópsins (IWGRC) frá árinu 1999. Aukamarkmiðið var að meta aðrar verkunarbreytur, svo sem tímalengd svörunar (DoR).

Tafla 15: Samantekt á heildarniðurstöðum verkunar (innleiðslutímabil meðferðar) - Rannsókn CC-5013-NHL-008

	Allir þátttakendur			Þátttakendur með eitilbúaeitilæxli		
	Alls N=187 ^a	Rituximab bakslag: Já N=77	Rituximab bakslag: Nei N=110	Alls N=148	Rituximab bakslag: Já N=60	Rituximab bakslag: Nei N=88
Heildartíðni svörunar, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
Heildartíðni svörunar, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Fjöldi svarenda	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% þátttakenda með tímalengd svörunar (DoR)^b ≥ 6 mánuðir (95% CI)^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% þátttakenda með tímalengd svörunar (DoR)^b ≥ 12 mánuðir (95% CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

CI = confidence interval: öryggisbil

^a Megingreiningarþýði fyrir þessa rannsókn er þýði sem er metanlegt fyrir verkun innleiðslu (induction efficacy evaluable, IEE)

^b Tímalengd svörunar er skilgreind sem tíminn (mánuðirnir) frá upphafssvöruninni (að minnsta kosti hlutasvörun) fram til skráðrar sjúkdómsversnunar eða dauða, hvort sem kemur fyrst.

^c Tölfræði fengin með Kaplan-Meier aðferð. 95% CI er byggt á Greenwood formúlu.

Athugasemdir: Greiningin er eingöngu framkvæmd fyrir þátttakendur sem hafa náð hlutasvörun eða betri svörun eftir dagsetningu fyrsta skammts örvunarmeðferðar og áður en nokkur viðhaldsmeðferð eða síðari meðferð við eitilfrumuæxli á innleiðslutímabilinu. Hlutfallið miðast við heildarfjölda svarenda.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) hefur veitt lenalídómíði undanþágu sem á við alla undirhópa barna við sjúkdómum í tengslum við þroskuð B-eitilfrumnaæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lenalídómíð hefur ósamhverft kolefnisatóm og finnst því í ljósfræðilega virkum myndum S(-) og R(+). Lenalídómíð er framleitt sem óljósvirk (*racemic*) blanda. Lenalídómíð leysist almennt betur í lífrænum leysum en leysist best í 0,1 N HCl stuðpúða.

Frásog

Lenalídómíð, frásogast hratt eftir inntöku á fastandi maga hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og nær hámarks þéttni í plasma 0,5 og 2 klst. eftir inntöku. Hjá sjúklingum, rétt eins og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, eykst hámarksþéttni (C_{max}) og flatarmál undir þéttnitímaferli (AUC) í réttu hlutfalli við skammtastærð. Endurtekin skömmtun veldur ekki greinilegri uppsöfnun lyfsins. Hlutfallsleg útsetning S- og R-þrívíddarísómera (*enantiomers*) lenalídómíðs í plasma eru annars vegar um það bil 56% og hins vegar um það bil 44%.

Gjöf lyfsins samhliða fituríkri og hitaeiningaríkri máltíð dregur úr frásogi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, en það leiðir til um það bil 20% lækkunar á AUC gildi og 50% lækkunar á C_{max} í plasma. Þó var lyfið gefið án tillits til máltíða í megin skráningarrannsóknunum á mergæxli og mergrangvexti þar sem öryggi og verkun lenalídómíðs voru staðfest. Því má gefa lenalídómíð með eða án matar.

Greiningar á lyfjahvörfum hópa benda til þess að frásogshraði eftir inntöku lenalídómíðs sé svipaður hjá sjúklingum óháð tegund illkynja blóðsjúkdóms.

Dreifing

Tenging (^{14}C)-lenalídómíðs við plasmaprótein var lítil *in vitro* hjá sjúklingum með mergæxli og heilbrigðum sjálfboðaliðum, að meðaltali annars vegar 23% og hins vegar 29%.

Lenalídómíð er til staðar í sæði hjá mönnum (< 0,01% af skammtinum) eftir gjöf af 25 mg/sólarhring og lyfið greinist ekki í sæði hjá heilbrigðum einstaklingum 3 dögum eftir að töku lyfsins er hætt (sjá kafla 4.4).

Umbrot og brotthvarf

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum á umbrotum hjá mönnum benda til þess að lenalídómíð sé ekki umbrotið fyrir tilstilli cýtókróms P450 ensíma. Það gefur til kynna að gjöf lenalídómíðs með lyfjum sem hindra cýtókróm P450 ensím er ekki líkleg til að valda milliverkunum sem tengjast umbrotum hjá mönnum. *In vitro* rannsóknir benda til að lenalídómíð hafi engin hamlandi áhrif á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A eða UGT1A1. Því er ólíklegt að lenalídómíð valdi nokkrum klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum þegar það er gefið samhliða hvarfefnum þessara ensíma.

In vitro rannsóknir benda til þess að lenalídómíð sé ekki hvarfefni BCRP (breast cancer resistance protein) hjá mönnum, MRP flutningspróteina (multidrug resistance protein transporters) MRP1, MRP2 eða MRP3, flutningspróteina fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (OAT) OAT1 og OAT3, OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1), flutningspróteina fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (OCT) OCT1 og OCT2, MATE (multidrug and toxin extrusion protein) MATE1 og ný flutningsprótein fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (OCTN) OCTN1 og OCTN2.

In vitro rannsóknir sýna að lenalídómíð hefur engin hamlandi áhrif á útflæðisdælu fyrir gallsölt hjá mönnum (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 og OCT2.

Meirihluti lenalídómíðs skilst út í þvagi. Útskilnaður um nýru af heildarúthreinsun hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi var 90%, en 4% lenalídómíðs skildust út í saur.

Lenalídómíð umbrotnar lítið en 82% af skammtinum skiljast út óbreytt í þvagi. Hýdroxýlenalídómíð er 4,59% og N-acetyl-lenalídómíð 1,83% af skammtinum sem skilst út. Úthreinsun lenalídómíðs um nýru er meiri en sem nemur gaukulsunarhraða og því útskilst það að minnsta kosti að einhverju leyti með virkri seytingu.

Við skammta sem eru 5 til 25 mg/sólarhring, er helmingunartími í plasma um það bil 3 klukkustundir hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og á bilinu 3 til 5 klukkustundir hjá sjúklingum með mergæxli, mergrangvöxt eða möttulfrumukrabbamein.

Aldraðir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar klínískar rannsóknir til að meta lyfjahlvörf lenalídómíðs hjá eldra fólki. Greiningar á lyfjahlvörfum hópa tóku til sjúklinga á aldrinum 39 til 85 ára og benda til þess að aldur hafi ekki áhrif á úthreinsun lenalídómíðs (útsetningu í plasma). Þar sem meiri líkur eru á minnkaðri nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum ætti að gæta varúðar við val skammta og eftirlit með nýrnastarfsemi er ráðlagt.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf lenalídómíðs voru rannsökuð hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi af öðrum ástæðum en illkynja sjúkdómum. Í rannsókninni voru tvær aðferðir notaðar til þess að skilgreina nýrnastarfsemi: kreatínínúthreinsun í þvagi á 24 klukkustundum og áætluð kreatínínúthreinsun samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnu. Niðurstöðurnar gefa til kynna að eftir því sem dregur úr nýrnastarfsemi (< 50 ml/mín.) minnki heildarúthreinsun lenalídómíðs hlutfallslega og valdi því hækkun AUC. AUC gildi hækkaði um það bil 2,5-falt, 4-falt og 5-falt hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi, talið upp í sömu röð, samanborið við hópinn sem var samsettur af einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Helmingunartími lenalídómíðs jókst úr um það bil 3,5 klst. hjá einstaklingum með > 50 ml/mín. kreatínínúthreinsun í meira en 9 klst. hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi < 50 ml/mín. Skert nýrnastarfsemi breytti hins vegar ekki frásogi lenalídómíðs við inntöku. C_{max} var svipað hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Um það bil 30% af lyfinu í líkamanum var fjarlægt í einni 4 klukkustunda blóðskilunarlotu. Ráðlagðri skammtaáðlögun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi er lýst í kafla 4.2.

Skert lifrarstarfsemi

Greiningar á lyfjahlvörfum hópa tóku til sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (N = 16, heildarbilirúbin > 1 til ≤ 1,5 x eðlileg efri mörk eða ASAT > 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.

Aðrir eðlislægir eiginleikar

Greiningar á lyfjahlvörfum hópa benda til þess að líkamsþyngd (33-135 kg), kyn, kynþáttur og tegund illkynja blóðsjúkdóms hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á úthreinsun lenalídómíðs hjá fullorðnum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsókn á þroska fóstura og fósturvísu var framkvæmd á öpum sem fengu lenalídómíð í skömmtum frá 0,5 mg og allt að 4 mg/kg/dag. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að lenalídómíð hafi valdið ytri vansköpunum, þ.á m. lokuðum endaparmi og vansköpuðum efri og neðri útlimum (bognum, stuttum, óeðlilega löguðum, snúnum og/eða vöntun á hluta af útlimum, of fáir og/eða of margir fingur eða tær) hjá afkvæmum kvenkyns apa sem fengu virka efnið á meðgöngu.

Ýmis áhrif á innnyfli (litabreytingar, rauð afmörkuð svæði í ýmsum líffærum, lítil litlaus fyrirferð yfir gáttasleglaloku, lítil gallblaðra og vansköpuð þind) voru einnig greinileg hjá einstökum fósturum.

Lenalídómíð getur valdið bráðum eiturverkunum; lágmarks banvænir skammtar í kjölfar inntöku voru > 2.000 mg/kg/dag hjá nagdýrum. Endurtekin inntaka 75, 150 og 300 mg/kg/dag hjá rottum í allt að 26 vikur olli skammvinnri meðferðartengdri aukinni útfellingu steinefna í nýraskjóðu í öllum 3 skammtastærðum, einkum hjá kvendýrum. Mörk þess að engar aukaverkanir fundust (*no observed adverse effect level*, NOAEL) voru álitin lægri en 75 mg/kg/dag og eru um það bil 25 sinnum hærri en

dagleg útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC. Endurtekin inntaka 4 og 6 mg/kg/dag hjá öpum í allt að 20 vikur olli dauðsföllum og marktækum eiturverkunum (greinilegt þyngdartap, fækkun fjölda rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna, blæðing úr ýmsum líffærum, bólga í meltingarvegi, eitla- og merggrýrnun). Endurtekin inntaka 1 og 2 mg/kg/dag hjá öpum í allt að 1 ár olli skammvinnum breytingum á frumumagni í beinmerg, lítilsháttar skerðingu mergs/hlutfalli rauðkornamyndandi frumna og rýrnun í hóstarkirtli. Væg fækkun hvítra blóðkorna kom fram við 1 mg/kg/dag samsvara um það bil sama skammti hjá mönnum út frá AUC samanburði.

In vitro (stökkbreyting í bakteríu, eitelfrumur í mönnum, eitlaæxli í músun, ummyndun fósturfrumna í hömstrum (*Syrian Hamster Embryo cell*)) og *in vivo* (smákjarnar í rottu) rannsóknir á stökkbreytingum sýndu engin lyfjatengd áhrif hvorki á gena- eða litningastigi. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lenalídamíðs hafa ekki verið gerðar.

Rannsóknir á eituráhrifum á fósturþroska voru áður gerðar hjá kanínum. Í þessum rannsóknum fengu kanínur 3, 10 og 20 mg/kg/dag. Vöntun á miðblaði lungna kom fram í samræmi við 10 og 20 mg/kg/dag skammt og hliðrun nýrna kom fram við 20 mg/kg/dag. Þrátt fyrir að þetta hafi komið fram við styrk sem olli eiturverkunum á móður er hugsanlegt að áhrifin séu bein. Frávik í mjúkvef og beinagrind fóstranna komu einnig í ljós við 10 og 20 mg/kg/dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósi

Örkristallaður sellulósi (E 460 (i))

Natríum kroskarmellósi (E 468)

Magnesium sterat (E 470b)

Skel hylkis

Gelatína

Títan tvíoxíð (E171)

Indígótín (E132) á aðeins við 10 og 15 mg hylki

Gult járnnoxíð (E172) á aðeins við 10 mg hylki

Prentblek

Gljálakk (E 904)

Própýlenglýkól (E1520)

Svart járnnoxíð (E172)

Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

oPA/Ál/PVC/Ál þynna

Askja með oPA/Ál/PVC/Ál þynnum, hver með 7, 14, 21, 28, 42 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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.

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynnunnar og hylkisins. Hanskana skal svo taka af með varúð, til þess að koma í veg fyrir útsetningu húðarinnar fyrir lyfinu, setja skal þá í lokanlegan pólýetýlen plastpoka og farga þeim í samræmi við gildandi reglur. Hendurnar skal síðan þvo vandlega með sápu og vatni. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 4.4).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/21/028/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. mars 2021.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. júní 2026.