**VIÐAUKI I**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.



**1. HEITI LYFS**

Revlimid 2,5 mg hörð hylki

Revlimid 5 mg hörð hylki

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

Revlimid 10 mg hörð hylki

Revlimid 15 mg hörð hylki

Revlimid 20 mg hörð hylki

Revlimid 25 mg hörð hylki

**2. INNIHALDSLÝSING**

Revlimid 2,5 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 2,5 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 73,5 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Revlimid 5 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 147 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 7,5 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 144,5 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Revlimid 10 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 294 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Revlimid 15 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 289 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Revlimid 20 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 20 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 244,5 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Revlimid 25 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 200 mg af laktósa (sem vatnsfrír laktósi).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Hart hylki.

Revlimid 2,5 mg hörð hylki

Blágræn/hvít hylki, stærð 4, 14,3 mm, merkt „REV 2.5 mg“.

Revlimid 5 mg hörð hylki

Hvít hylki, stærð 2, 18,0 mm, merkt „REV 5 mg“.

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

Ljósgul/hvít hylki, stærð 2, 18,0 mm, merkt „REV 7.5 mg“.

Revlimid 10 mg hörð hylki

Blágræn/ljósgul hylki, stærð 0; 21,7 mm, merkt „REV 10 mg“.

Revlimid 15 mg hörð hylki

Ljósblá/hvít hylki, stærð 0, 21,7 mm, merkt „REV 15 mg“.

Revlimid 20 mg hörð hylki

Blágræn/ljósblá hylki, stærð 0, 21,7 mm, merkt „REV 20 mg“.

Revlimid 25 mg hörð hylki

Hvít hylki, stærð 0, 21,7 mm, merkt „REV 25 mg“.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Mergæxli (multiple myeloma)

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

Revlimid sem samsett meðferð ásamt dexametasóni, eða bortezómíbi og dexametasóni, eða melfalani 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.

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

Heilkenni mergmisþroska (myelodysplastic syndrome (MDS))

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

Klofasmáfrumueitilæxli (mantle cell lymphoma (MCL))

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

Eitilbúaeitilæxli (follicular lymphoma)

Revlimid 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 Revlimid 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 x 109/l og/eða ef blóðflagnafjöldi er < 50 x 109/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*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lenalídómíða | Dexametasóna |
| Upphafsskammtur | 25 mg | 40 mg |
| Skammtastig -1 | 20 mg | 20 mg |
| Skammtastig -2 | 15 mg | 12 mg |
| Skammtastig -3 | 10 mg | 8 mg |
| Skammtastig -4 | 5 mg | 4 mg |
| Skammtastig -5 | 2,5 mg | Á ekki við |

ª Skammtaminnkun fyrir bæði lyfin má framkvæma í sitthvoru lagi

* *Blóðflagnafæð*

|  |  |
| --- | --- |
| Þegar blóðflögur | Ráðlögð viðbrögð |
| Falla í < 25 x 109/l | Stöðva lenalídómíð meðferð það sem eftir er af lotunnia |
| Ná aftur ≥ 50 x 109/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 | Ráðlögð viðbrögðª |
| --- | --- |
| Fellur fyrst í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 1 x 109/l þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin í blóði sem vart verður við | Halda áfram með lenalídómíð með upphafsskammti einu sinni á dag |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag |
| Við hvert síðara fall niður fyrir < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag. |

a Ef daufkyrningafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (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 ≥ 1,5 x 109/l ásamt blóðflagnafjölda ≥ 100 x 109/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

*Upphafsmeðferð: 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 x 109/l, og/eða blóðflagnafjöldi er < 50 x 109/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. Bortezómíb 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*

|  |  |
| --- | --- |
|  | Lenalídómíða |
| 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 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 50 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi ‑1 einu sinni á dag |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 30 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 50 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögða |
| --- | --- |
| Fellur í fyrsta skipti í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 1 x 109/l þegar einu eiturhrifin sem koma fram eru daufkyrningafæð | Halda áfram með upphafsskammt af lenalídómíði einu sinni á dag |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi‑1 einu sinni á dag |
| Við hvert síðara fall niður fyrir < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag. |

a Ef daufkyrningafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (e. granulocyte colony stimulating factor, G‑CSF) og halda áfram með lenalídómíð af 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 x 109/l og/eða ef blóðflagnafjöldi er < 75 x 109/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 mga | 0,18 mg/kg | 2 mg/kg |
| Skammtastig -1 | 7,5 mg | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |
| Skammtastig -2 | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |
| Skammtastig -3 | 2,5 mg | Á ekki við | 0,25 mg/kg |

a Ef daufkyrningafæð er eina eiturverkunin, 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 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 25 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð og melfalan af skammtastigi -1 |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 30 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 30 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2 eða -3) einu sinni á dag. |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögðª |
| --- | --- |
| Fellur fyrst í < 0,5 x 109/la | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin í blóði sem vart verður við | Halda áfram með lenalídómíð með upphafsskammti einu sinni á dag |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag |
| Við hvert síðara fall niður fyrir < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag. |

a Ef daufkyrningafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (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 x 109/l og/eða ef blóðflagnafjöldi er < 75 x 109/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 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 30 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 30 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 30 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag. |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögða |
| --- | --- |
| Fellur í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag |
| Við hvert síðara fall niður fyrir < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag. |

aEf daufkyrningafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (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 x 109/l og/eða ef blóðflagnafjöldi er < 75 x 109/l eða, í samræmi við íferð plasmafrumna í beinmerg er blóðflagnafjöldi < 30 x 109/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 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 30 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 30 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 30 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastig -2 eða -3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammta en 5 mg einu sinni á dag. |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögða |
| --- | --- |
| Fellur fyrst í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l þegar daufkyrningafæð er eina eiturverkunin í blóði sem vart verður við | Halda áfram með lenalídómíð með upphafsskammti einu sinni á dag |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l þegar vart verður við skammtaháðar eiturverkanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð | Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 |
| Við hvert síðara fall niður fyrir < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastig -1, -2 eða -3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammta en 5 mg einu sinni á dag. |

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

*Heilkenni mergmisþroska (MDS)*

Ekki má hefja lenalídómíð meðferð ef heildarfjöldi daufkyrninga er < 0,5 x 109/l og/eða blóðflagnafjöldi er < 25 x 109/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.

* *Stigminnkandi skammtar*

|  |  |
| --- | --- |
| Upphafsskammtur | 10 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28‑daga lotum |
| Skammtastig -1 | 5,0 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 annan hvern dag á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum |

* *Blóðflagnafæð*

|  |  |
| --- | --- |
| Þegar blóðflögur | Ráðlögð viðbrögð |
| Falla niður í < 25 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Ná aftur ≥ 25 x 109/l ‑ < 50 x 109/l í a.m.k. 2 skipti í ≥ 7 daga eða þegar blóðflagnafjöldi verður aftur ≥ 50 x 109/l á einhverjum tímapunkti | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastig -1, -2 eða -3) |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögð |
| --- | --- |
| Fellur niður í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 0,5 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastig -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.

*Klofasmáfrumueitilæxli*

*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.

* *Stigminnkandi 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 lotum1  5 mg annan hvern dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28‑daga lotum |

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

* *Blóðflagnafæð*

|  |  |
| --- | --- |
| Þegar blóðflögur | Ráðlögð viðbrögð |
| Falla í < 50 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna á a.m.k. 7 daga fresti |
| Ná aftur ≥ 60 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta stigi fyrir neðan (skammtastigi -1) |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 50 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna á a.m.k. 7 daga fresti |
| Ná aftur ≥ 60 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta stigi fyrir neðan (skammtastigi -2, -3, -4 eða -5). Ekki nota lægri skammta en af skammtastigi -5 |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögð |
| --- | --- |
| Fellur í < 1 x 109/l í a.m.k. 7 daga eða  fellur í < 1 x 109/l ásamt sótthita (líkamshita ≥ 38,5 °C) eða  fellur í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti |
| Nær aftur ≥ 1 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1) |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 1 x 109/l í a.m.k. 7 daga eða við fall í < 1 x 109/l ásamt sótthita (líkamshita ≥ 38,5 °C) eða fall í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð |
| Nær aftur ≥ 1 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3, -4 eða -5). Ekki nota lægri skammta en af skammtastigi -5 |

*Eitilbúaeitilæxli*

Ekki má hefja meðferð með lenalídómíði ef heildarfjöldi daufkyrninga er < 1 x 109/l og/eða ef blóðflagnafjöldi er < 50 x 109/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.

* *Blóðflagnafæð*

|  |  |
| --- | --- |
| Þegar blóðflögur | Ráðlögð viðbrögð |
| Falla í < 50 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti |
| Ná aftur ≥ 50 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1) |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 50 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti |
| Ná aftur ≥ 50 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3). Ekki nota lægri skammta en af skammtastigi -3 |

* *Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð*

| Þegar heildarfjöldi daufkyrninga | Ráðlögð viðbrögðª |
| --- | --- |
| Fellur í < 1,0 x 109/l í a.m.k. 7 daga eða  fellur í < 1,0 x 109/l ásamt sótthita (líkamshita ≥ 38,5 °C) eða  fellur í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti |
| Nær aftur ≥ 1,0 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -1) |
| Við hvert síðara fall niður fyrir 1,0 x 109/l í a.m.k. 7 daga eða við fall í < 1,0 x 109/l ásamt sótthita (líkamshita ≥ 38,5 °C) eða fall í < 0,5 x 109/l | Gera hlé á lenalídómíð meðferð og framkvæma heildartalningu blóðkorna a.m.k. á 7 daga fresti |
| Nær aftur ≥ 1,0 x 109/l | Halda áfram með lenalídómíð á næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2, -3). Ekki nota lægri skammta en af skammtastigi -3 |

a Ef daufkyrningafæð er eina eiturverkunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (e. granulocyte colony stimulating factor, G‑CSF) samkvæmt ákvörðun læknisins.

Klofasmáfrumueitilæxli eða eitilbúaeitilæxli

*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 læknis. Hefja skal kröftuga vökvagjöf í bláæð og veita viðeigandi læknisfræðilega 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.‑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 læknisfræðilega 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 læknis (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 læknis. Hefja má meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), barksterum með takmarkaðan verkunartíma og/eða sterkum verkjalyfjum, samkvæmt mati læknis. 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 eiturverkanir 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 eiturverkanir hafa minnkað niður í ≤ 2. stigs eiturverkanir, 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 ofnæmisbjúg er að ræða, bráðaofnæmisviðbrögð, 4. stigs húðútbrot, útbrot með húðflögnun eða blöðrumyndun, eða ef grunur leikur á Stevens‑Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) skal hætta meðferð með lenalídómíði og ekki skal hefja hana að nýju eftir að henni hefur verið hætt vegna slíkra viðbragða.

*Sérstakir hópar*

* Börn

Revlimid 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 lyfjahvarfafræðilegar 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 heilkenni mergmisþroska allt að 95 ára aldri og hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli allt að 88 ára að 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 meðferðarlotu.

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 oftar 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 hundraðshluta 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.

*Heilkenni mergmisþroska*

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

*Klofasmáfrumueitilæxli*

Hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli 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 hærri 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, heilkenni mergmisþroska, klofasmáfrumueitilæxli eða eitilbúaeitilæxli.

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

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 dag1 |
| Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (CLcr < 30 ml/mín., skilun óþörf) | 7,5 mg einu sinni á dag2  15 mg annan hvern dag |
| Lokastigsnýrnabilun  (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

*Heilkenni mergmisþroska*

| **Nýrnastarfsemi (CLcr)** | **Skammtaaðlögun** | |
| --- | --- | --- |
| Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (30 ≤ CLcr < 50 ml/mín) | Upphafs­skammtur | 5 mg einu sinni á dag  (á dögum 1 til 21 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Skammtastig -1\* | 2,5 mg einu sinni á dag  (á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Skammtastig -2\* | 2,5 mg annan hvern dag  (á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (CLcr < 30 ml/mín, skilun óþörf | Upphafs­skammtur | 2,5 mg einu sinni á dag  (á dögum 1 til 21 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Skammtastig -1\* | 2,5 mg annan hvern dag  (á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Skammtastig -2\* | 2,5 mg tvisvar í viku  (á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Lokastigsnýrnabilun  (CLcr < 30 ml/mín, þörf fyrir skilun)  Á blóðskilunardögum skal gefa skammtinn eftir blóðskilun. | Upphafs­skammtur | 2,5 mg einu sinni á dag  (á dögum 1 til 21 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Skammtastig -1\* | 2,5 mg annan hvern dag  (á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum) |
| Skammtastig -2\* | 2,5 mg tvisvar í viku  (á dögum 1 til 28 í endurteknum 28‑daga lotum) |

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

*Klofasmáfrumueitilæxli*

| **Nýrnastarfsemi (CLcr)** | **Skammtaaðlögun**  (1.‑21. dagur endurtekinna 28‑daga lota) |
| --- | --- |
| Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (30 ≤ CLcr < 50 ml/mín.) | 10 mg einu sinni á dag1 |
| Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (CLcr < 30 ml/mín., skilun óþörf) | 7,5 einu sinni á dag2  15 mg annan hvern dag |
| Lokastigsnýrnabilun  (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)** | **Skammtaaðlögun**  (1.‑21. dagur endurtekinna 28‑daga lota) |
| --- | --- |
| Miðlungi alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (30 ≤ CLcr < 60 ml/mín.) | 10 mg einu sinni á dag1, 2 |
| Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi  (CLcr < 30 ml/mín., skilun óþörf) | 5 mg einu sinni á dag. |
| Lokastigsnýrnabilun  (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 daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð eða aðrar 3. eða 4. stigs eiturverkanir 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 Revlimid 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 öll skilyrði áætlunarinnar um að fyrirbyggja þungun séu uppfyllt (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 getnaðarvarnir, nema áreiðanleg sönnun sé fyrir því að sjúklingurinn geti ekki orðið barnshafandi.

Viðmið fyrir því að konur teljist ekki geta orðið þungaðar

Kvenkyns sjúklingur eða kvenkyns maki karlkyns sjúklings er talinn geta orðið þungaður nema hann uppfylli a.m.k. eitt eftirtalinna viðmiða:

* Aldur ≥ 50 ár og eðlilegar blæðingar hafa ekki komið fram í ≥ 1 ár (tíðastopp í framhaldi af krabbameinsmeðferð eða meðan á brjóstagjöf 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.

Ráðgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar 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 sem getur orðið þunguð hafi ekki blæðingar verður hún að fylgja öllum ráðleggingum varðandi örugga getnaðarvörn.
* Hún á að vera fær um að fara eftir fyrirmælum um öruggar getnaðarvarnir.
* Hún er 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 lyfjahvarfafræðilegar 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:

* Hann skilur að búist er við hættu á vansköpun ef stundað er kynlíf með þungaðri konu eða konu sem getur orðið þunguð.
* Hann skilur nauðsyn þess að nota smokka ef kynlíf er stundað með þungaðri konu eða konu sem getur orðið þunguð 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.
* Hann skilur að ef kona verður þunguð af hans völdum meðan hann er í meðferð með Revlimid eða stuttu eftir að hann hættir að taka Revlimid, þarf hann að láta lækninn sem sér um meðferðina vita án tafar og að mælt er með því að konan fari til læknis sem hefur sérmenntun eða reynslu af vanskapanafræðum, til að fá hans álit og ráðgjöf.

Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að tryggja hvað varðar konur sem geta orðið þungaðar að:

* Sjúklingurinn fari eftir fyrirmælum varðandi getnaðarvarnir, þar með talin staðfesting á að skilningur hennar sé viðunandi
* Sjúklingurinn hafi samþykkt fyrrgreind skilyrði

Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar 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 sjúklingur 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 sambýlismann 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, heilkenni mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli 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).

Vefjalyf og levónorgestrel‑lykkjur 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 sem geta orðið þungaðar eins og lýst er hér fyrir neðan. Þessar kröfur eru einnig gerðar til kvenna sem geta orðið þungaðar sem stunda algjört og langvarandi skírlífi. Best væri að framkvæma þungunarpróf, gefa út lyfseðil og afhenda lyfið sama daginn. Afhenda skal konum sem geta orðið þungaðar lenalídómíð innan 7 daga frá útgáfu lyfseðils.

*Áður en byrjað er á meðferð*

Það verður að framkvæma þungunarpróf hjá lækninum, 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.

Viðbótarvarúðarráðstafanir

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 og takmarkanir á ávísun og dreifingu lyfsins

Til þess að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að útsetja fóstur fyrir lenalídómíði, mun markaðsleyfishafi útvega fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn til að skerpa á varnaðarorðum varðandi vansköpunarvaldandi áhrif lenalídómíðs sem búist er við, til að gefa ráð varðandi getnaðarvarnir áður en meðferð er hafin og veita handleiðslu varðandi nauðsyn þess að framkvæma þungunarpróf. Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að upplýsa sjúklinga um þá hættu á vansköpun sem búist er við og þau ströngu fyrirmæli varðandi getnaðarvarnir sem áætlun um að fyrirbyggja þungun kveður á um og afhenda sjúklingum viðeigandi fræðslubækling, sjúklingakort og/eða samsvarandi efni eins og samþykkt er af lyfjayfirvöldum í hverju landi. Í samráði við lyfjayfirvöld hefur verið komið á stýrðri aðgangsáætlun 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 samþykktra ábendinga í hverju landi fyrir sig. Ákjósanlegast er að þungunarpróf, ávísun lyfsins og afgreiðsla fari fram á sama degi. Afgreiðsla lenalídómíðs til kvenna sem geta orðið þungaðar 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 sem geta orðið þungaðar 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, heilkenni mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli, 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 hjartadrepi 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. Ákvörðun 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 eiturverkanir 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 klofasmáfrumueitilæxli 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 læknirinn 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 tveimur 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 svipaða 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 samanburðararminn (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 samanburðararminum (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 samanburðararminum (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 hærri 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 hærri 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 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; sjá kafla 4.8).

* Heilkenni mergmisþroska

Meðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með heilkenni mergmisþroska tengist hærri tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar samanborið við sjúklinga sem fá lyfleysu (sjá kafla 4.8).

* Klofasmáfrumueitilæxli

Meðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli tengist hærri tíðni 3. og 4. stigs daufkyrningafæðar samanborið við sjúklinga í samanburðararminum (sjá kafla 4.8).

* Eitilbúaeitilæxli

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

*Æxlisertingarviðbrögð og æxlislýsuheilkenni*

Þar sem lenalídómíð hefur áhrif gegn æxlismyndun geta fylgikvillar æxlislýsuheilkennis 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.

* Klofasmáfrumueitilæxli

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 blóðrannsókna meðan á fyrstu lotunni stendur eða lengur, samkvæmt klínískri ábendingu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

*Æxlisbyrði*

* Klofasmáfrumueitilæxli

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 samanburðararminum 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 samanburðararminum. 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. ofnæmisbjúg, bráðaofnæmisviðbrögðum og alvarlegum viðbrögðum í húð, þ.m.t. Stevens‑Johnson heilkenni (Stevens Johnson syndrome (SJS)), húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis (TEN)) eða lyfjaviðbrögð 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 ofnæmisbjúg, bráðaofnæmisviðbrögð, útbrot með flögnun eða blöðrumyndun er að ræða, eða ef grunur leikur á Stevens‑Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju eða lyfjaútbrotum 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 náið 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*

Revlimid 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 mergmisþroska (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 talídómíð 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 Revlimid er íhuguð við þessar aðstæður.

Tíðni illkynja blóðsjúkdóma, einkum AML, MDS og B‑frumukrabbameins (þ.m.t. Hodgkins eitilfrumuæxla) 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 heilkenni mergmisþroska (MDS) með litla- eða miðlungsmikla‑1‑hættu*

* Kjarngerð

Grunnbreytur þ.m.t. flóknir frumuerfðafræðilegir 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 heilkenni mergmisþroska með litla- eða miðlungsmikla‑1‑hættu, var hætta á versnun yfir í bráðahvítblæði á 2 árum mest hjá þeim sem höfðu flókna frumuerfðafræðilega eiginleika (38,6%). Áætluð tíðni versnunar 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 frumuerfðafræðilegan eiginleika.

Af þessu leiðir að ávinnings‑/áhættuhlutfall fyrir lenalídómíð er ekki þekkt þegar heilkenni mergmisþroska tengist brottfellingu 5q (Del 5q) ásamt flóknum frumuerfðafræðilegum 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 heilkenni mergmisþroska með litla- eða miðlungsmikla‑1‑hættu (MDS‑004), var tíðni versnunar 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 klofasmáfrumueitilæxli*

Þegar um klofasmáfrumueitilæxli 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 hætta 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 einstaklingssár 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 lifrarbilun, þ.m.t. banvænum tilvikum, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð: bráðri lifrarbilun, eitrunarlifrarbólgu, frumueyðandi lifrarbólgu, gallteppulifrarbólgu og blandaðri frumueyðandi/gallteppulifrarbólgu. Verkunarháttur alvarlegra eiturverkana lyfja á lifur er enn ekki þekktur en í sumum tilvikum gætu undirliggjandi veirusjúkdómar í lifur, hækkuð grunngildi lifrarensíma og mögulega meðferð með sýklalyfjum verið áhættuþættir.

Algengt 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 plasmaþéttni 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. Hærri 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 þriðjungi sjúklinga. Hafa skal náið 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 lifrarbólgu 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 lifrarbólgu B hjá sjúklingum sem fá lenalídómíð sem hafa áður verið sýktir af lifrarbólgu B veiru. Sum þessarra tilvika þróuðust út í bráða lifrarbilun sem leiddi til þess að meðferð með lenalídómíði var hætt og fullnægjandi meðferð veitt gegn veirunni. Athuga skal hvort lifrarbólgu B veira sé til staðar áður en meðferð með lenalídómíð er hafin. Hjá sjúklingum sem eru jákvæðir m.t.t. lifrarbólgu B veirusýkingar er mælt með sérfræðiáliti læknis sem hefur reynslu af meðferð lifrarbólgu B. Gæta skal varúðar þegar lenalídómíð er notað hjá sjúklingum sem hafa áður verið sýktir af lifrarbólgu B veiru, þ.m.t. sjúklingum sem eru and‑HBc jákvæðir en HBsAG neikvæðir. Hafa skal náið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. einkenna um virka lifrarbólgu 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. Læknar eiga að fylgjast reglulega með sjúklingum og ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga skal höfð í huga sem mismunagreining hjá sjúklingum með ný eða versnandi einkenni frá taugum eða breytt vitsmuna- og hegðunarmynstur. 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 JC 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.

**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 fyrirbyggja 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 skammts af warfaríni hafði engin áhrif á lyfjahvörf lenalídómíðs. Hins vegar er ekki vitað hvort milliverkun á sér stað við klíníska notkun (samhliða meðferð með dexametasóni). Dexametasón er veikur eða miðlungi öflugur ensímahvati 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 klíníska 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 samlagningaráhrifa. Til öryggis ætti að auka klínískt eftirlit og eftirlit með rannsóknastofuprófunum, 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 lyfjahvörf endurtekinna skammta af lenalídómíði (25 mg einu sinni á sólarhring).

Milliverkanir við P‑glýkóprótein (P‑gp) hemla

*In vitro* er lenalídómíð hvarfefni fyrir P‑gp, en er ekki P‑gp hemill. Samhliða gjöf endurtekinna skammta af öfluga P‑gp hemlinum kínidíni (600 mg, tvisvar á sólarhring) eða miðlungsöfluga P‑gp hemlinum/hvarfefninu temsírólímusi (25 mg) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf lenalídómíðs (25 mg). Samhliða gjöf lenalídómíðs breytir ekki lyfjahvörfum temsírólímus.

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

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 sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Konur sem geta orðið þungaðar 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 vanskapanafræðum, 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 vanskapanafræðum, 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 geta orðið þungaðar 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 vanskapandi áhrifum af lenalídómíði og meðganga er því frábending gegn notkun lenalídómíðs (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Það er ekki vitað hvort lenalídómíð skilst út í brjóstamjólk. Því ætti að hætta brjóstagjöf 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 eiturverkanir 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 oftar fyrir (≥ 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 sáust oftar í viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en með lyfleysu í rannsókn IFM 2005‑02 voru daufkyrningafæð (60,8%), berkjubólga (47,4%), niðurgangur (38,9%), nefkoksbólga (34,8%), vöðvakrampar (33,4%), hvítfrumnafæð (31,7%), þróttleysi (29,7%), hósti (27,3%), blóðflagnafæð (23,5%), maga- og garnabólga (22,5%) og hiti (20,5%).

Algengustu aukaverkanirnar sem sáust oftar 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%]), hvítfrumnafæð (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 sáust oftar (≥ 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 sáust oftar 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 oftar fyrir (≥ 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 oftar fyrir af Rd eða Rd18 en MPT voru: niðurgangur (45,5%), þreyta (32,8%), bakverkur (32,0%), þróttleysi (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 melfalani og prednisóni

Alvarlegu aukaverkanirnar sem komu oftar fyrir (≥ 5%), af melfalani, prednisóni og lenalídómíði sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð með lenalídómíði (MPR+R) eða melfalani, prednisóni og lenalídómíði sem fylgt var eftir með lyfleysu (MPR+p), en af melfalani, prednisóni og lyfleysu sem fylgt var eftir með lyfleysu (MPp+p) voru:

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

Aukaverkanirnar sem komu oftar 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%), útlimabjúgur (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 oftar 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 oftar 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%).

*Heilkenni mergmisþroska*

Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lenalídómíðs hjá sjúklingum með heilkenni mergmisþroska 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 oftar 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%).

*Klofasmáfrumueitilæxli*

Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lenalídómíðs hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli 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 sáust oftar 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 oftar í lenalídómíðarminum en samanburðararminum 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 samanburðararminum 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 samanburðararminum. 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 oftar 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 oftar í lenalídómíð/rituximab arminum en lyfleysu/rituximab arminum í NHL‑007 rannsókninni (með að minnsta kosti 2% hærri 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 (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); örsjaldan (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi 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 aðlagaðar 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 lykilrannsóknunum 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/Viðurkennd heiti** | **Allar aukaverkanir/Tíðni** | **Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni** |
| --- | --- | --- |
| **Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra** | Mjög algengar  Lungnabólga◊,a, sýking í efri öndunarvegum, sýking af völdum daufkyrningafæðar, berkjubólga◊, inflúensa◊, maga- og garnabólga◊, skútabólga, nefkoksbólga, nefslímubólga  Algengar  Sýking◊, þvagfærasýking◊,\*, sýking í neðri öndunarvegum, lungnasýking◊ | Mjög algengar  Lungnabólga◊,a, sýking af völdum daufkyrningafæðar  Algengar  Sýklasótt◊,b, bakteríudreyri, lungnasýking◊, bakteríusýking í neðri öndunarvegum, berkjubólga◊, inflúensa◊, maga- og garnabólga◊, herpes zoster◊, sýking◊ |
| **Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)** | Algengar  Mergrangvaxtarheilkenni◊,\* |  |
| **Blóð og eitlar** | Mjög algengar  Daufkyrningafæð^,◊, daufkyrningafæð með hita^,◊, blóðflagnafæð^,◊, blóðleysi, hvítfrumnafæð◊, eitilfrumufæð | Mjög algengar  Daufkyrningafæð^,◊, daufkyrningafæð með hita^,◊, blóðflagnafæð^,◊, blóðleysi, hvítfrumnafæð◊, eitilfrumufæð  Algengar  Blóðfrumnafæð◊ |
| **Efnaskipti og næring** | Mjög algengar  Blóðkalíumlækkun | Algengar  Blóðkalíumlækkun, vessaþurrð |
| **Taugakerfi** | Mjög algengar  Náladofi  Algengar  Úttaugakvillic | Algengar  Höfuðverkur |
| **Æðar** | Algengar  Lungnablóðrek◊,\* | Algengar  Segamyndun í djúpbláæðum^,◊,d |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** | Mjög algengar  Hósti  Algengar  Mæði◊, nefrennsli | Algengar  Mæði◊ |
| **Meltingarfæri** | Mjög algengar  Niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir, ógleði  Algengar  Uppköst, verkir í efri hluta kviðar | Algengar  Niðurgangur, uppköst, ógleði |
| **Lifur og gall** | Mjög algengar  Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa | Algengar  Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa |
| **Húð og undirhúð** | Mjög algengar  Útbrot, húðþurrkur | Algengar  Útbrot, kláði |
| **Stoðkerfi og bandvefur** | Mjög algengar  Vöðvakippir  Algengar  Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi |  |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** | Mjög algengar  Þreyta, þróttleysi, hiti | Algengar  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, blaðlungnabólga, *Pneumocystis jiroveci* lungnabólga, lungnabólga, klebsíellulungnabólga, legíónellulungnabólga, berfrymingalungnabólga, lungnahnettulungnabólga, keðjuhnettlulungnabólga, veirulungnabólga, lungnasjúkdómur, lungnabólga

b Samsetta hugtakið „sýklasótt“ á við um eftirfarandi kjörheiti: bakteríusýklasótt, lungnahnettlusýklasótt, blóðsýkingarlost, klasahnettlusýklasótt

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 aðlagaðar 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 lykilrannsóknunum 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 sníkjudýra** | Mjög algengar  Lungnabólga◊,◊◊, sýking í efri öndunarvegum◊, bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar)◊, nefkoksbólga, kokbólga, berkjubólga◊, nefslímubólga  Algengar  Sýklasótt◊,◊◊, lungnasýking◊◊, þvagfærasýking◊◊, skútabólga◊ | Algengar  Lungnabólga◊,◊◊, bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar)◊, húðbeðsbólga◊, sýklasótt◊,◊◊, lungnasýking◊◊, berkjubólga◊, öndunarfærasýking◊◊, þvagfærasýking◊◊, garnar- og ristilbólga af völdum sýkingar |
| **Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)** | Sjaldgæfar  Grunnfrumukrabbamein^,◊, þekjufrumuhúðkrabbamein^,◊,\* | Algengar  Brátt kyrningahvítblæði◊, heilkenni mergmisþroska◊, flöguþekjukrabbamein í húð^,◊,\*\*  Sjaldgæfar  Brátt T‑frumuhvítblæði◊, grunnfrumukrabbamein^,◊, æxlislýsuheilkenni |
| **Blóð og eitlar** | Mjög algengar  Daufkyrningafæð^,◊,◊◊, blóðflagnafæð^,◊,◊◊, blóðleysi◊, blæðingasjúkdómur^, hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð  Algengar  Daufkyrningafæð með hita^,◊, blóðfrumnafæð◊  Sjaldgæfar  Blóðlýsa, sjálfsofnæmisblóðlýsublóðleysi, blóðlýsublóðleysi | Mjög algengar  Daufkyrningafæð^,◊,◊◊, blóðflagnafæð^,◊,◊◊, blóðleysi◊, hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð  Algengar  Daufkyrningafæð með hita^,◊, blóðfrumnafæð◊, blóðlýsublóðleysi  Sjaldgæfar  Ofstorknun blóðs, blóðstorkukvillar |
| **Ónæmiskerfi** | Sjaldgæfar  Ofnæmi^ |  |
| **Innkirtlar** | Algengar  Vanstarfssemi skjaldkirtils |  |
| **Efnaskipti og næring** | Mjög algengar  Blóðkalíumlækkun◊,◊◊, blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun, blóðkalsíumlækkun◊, blóðnatríumlækkun◊, vökvaskortur◊◊, minnkuð matarlyst◊◊, þyngdartap  Algengar  Blóðmagnesíumlækkun, þvagsýrudeyri, blóðkalsíumhækkun+ | Algengar  Blóðkalíumlækkun◊,◊◊, blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun◊, sykursýki◊, blóðfosfatlækkun, blóðnatríumlækkun◊, þvagsýrudreyri, þvagsýrugigt, vökvaskortur◊◊, minnkuð matarlyst◊◊, þyngdartap |
| **Geðræn vandamál** | Mjög algengar  Þunglyndi, svefnleysi  Sjaldgæfar  Minnkuð kynhvöt | Algengar  Þunglyndi, svefnleysi |
| **Taugakerfi** | Mjög algengar  Úttaugakvillar◊◊, náladofi, sundl◊◊, skjálfti, bragðskynstruflanir, höfuðverkur  Algengar  Hreyfiglöp, skert jafnvægisskyn, yfirlið◊◊, taugaverkir, tilfinningartruflun | Mjög algengar  Úttaugakvillar◊◊  Algengar  Heilaslag◊, sundl◊◊, yfirlið◊◊, taugaverkir  Sjaldgæfar  Blæðing innan höfuðkúpu^, tímabundin blóðþurrð í heila (TIA), blóðþurrð í heila |
| **Augu** | Mjög algengar  Ský á augasteini, þokusýn  Algengar  Minnkuð sjónskerpa | Algengar  Ský á augasteini  Sjaldgæfar  Blinda |
| **Eyru og völundarhús** | Algengar  Heyrnarleysi (þ.m.t. heyrnarskerðing), eyrnasuð |  |
| **Hjarta** | Algengar  Gáttatif◊,◊◊, hægtaktur  Sjaldgæfar  Hjartsláttaróregla, QT lenging, gáttaflökt, aukaslög frá sleglum | Algengar  Hjartadrep (þ.m.t. brátt)^,◊, gáttatif◊,◊◊, hjartabilun◊, hraðtaktur, hjartabilun◊,◊◊, blóðþurrð í hjarta◊ |
| **Æðar** | Mjög algengar  Bláæðasegarek^, aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek^,◊,◊◊, lágþrýstingur◊◊  Algengar  Hár blóðþrýstingur, flekkblæðingar^ | Mjög algengar  Bláæðasegarek^, aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek^,◊,◊◊  Algengar  Æðabólga, lágur blóðþrýstingur◊◊, hár blóðþrýstingur  Sjaldgæfar  Blóðþurrð, blóðþurrð í útlimum, segamyndun í bláæðastokk innan höfuðkúpu |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** | Mjög algengar  Mæði◊,◊◊, blóðnasir^, hósti  Algengar  raddtruflun | Algengar  Andnauð◊, mæði◊,◊◊, takverkur (pleuritic pain)◊◊, súrefnisskortur◊◊ |
| **Meltingarfæri** | Mjög algengar  Niðurgangur◊,◊◊, hægðatregða◊, kviðverkir◊◊, ógleði, uppköst◊◊, meltingartruflanir, munnþurrkur, bólga í munni  Algengar  Blæðingar í meltingarveg (þ.m.t. blæðing frá endaþarmi, blæðing frá gyllinæð, blæðing frá sári í meltingarvegi og blæðing frá tannholdi)^,◊◊, kyngingarerfiðleikar  Sjaldgæfar  Ristilbólga, bólga í digurristli | Algengar  Blæðingar í meltingarveg^,◊,◊◊, teppa í smágirni◊◊, niðurgangur◊◊, hægðatregða◊, kviðverkir◊◊, ógleði, uppköst◊◊ |
| **Lifur og gall** | Mjög algengar  Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa  Algengar  Lifrarfrumuskaði◊◊, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa◊, blóðbílirúbínhækkun  Sjaldgæfar  Lifrarbilun^ | Algengar  Gallteppa◊, eiturverkanir á lifur, lifrarfrumuskaði◊◊, hækkun alanín amínótransferasa, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa◊  Sjaldgæfar  Lifrarbilun^ |
| **Húð og undirhúð** | Mjög algengar  Útbrot◊◊, kláði  Algengar  Ofsakláði, ofsvitnun, húðþurrkur, oflitun húðar, exem, roði  Sjaldgæfar  Lyfjaútbrot með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum◊◊, mislitun húðar, ljósnæmisviðbrögð | Algengar  Útbrot◊◊  Sjaldgæfar  Lyfjaútbrot með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum◊◊ |
| **Stoðkerfi og bandvefur** | Mjög algengar  Vöðvamáttleysi◊◊, vöðvakippir, beinverkir◊, verkir og óþægindi í stoðkerfi og bandvef (þ.m.t. bakverkir◊,◊◊), verkir í útlim, vöðvaverkir, liðverkir◊  Algengar  Þroti í liðum | Algengar  Vöðvamáttleysi◊◊, beinverkir◊, verkir og óþægindi í stoðkerfi og bandvef (þ.m.t. bakverkir◊,◊◊)  Sjaldgæfar  Þroti í liðum |
| **Nýru og þvagfæri** | Mjög algengar  Nýrnabilun (þ.m.t. bráð)◊,◊◊  Algengar  Blóð í þvagi^, þvagteppa, þvagleki  Sjaldgæfar  Áunnið Fanconi heilkenni | Sjaldgæfar  Drep í nýrnapíplum |
| **Æxlunarfæri og brjóst** | Algengar  Ristruflanir |  |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** | Mjög algengar  Þreyta◊,◊◊, bjúgur (þ.m.t. bjúgur á útlimum), hiti◊, þróttleysi, inflúensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti◊◊, hósti, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi, höfuðverkur og skjálfti)  Algengar  Brjóstverkur◊,◊◊, svefnhöfgi | Mjög algengar  Þreyta◊,◊◊  Algengar  Útlimabjúgur, hiti◊,◊◊, þróttleysi |
| **Rannsókna­niðurstöður** | Mjög algengar  Hækkun á alkalískum fosfata í blóði  Algengar  Hækkun á C‑virku próteini |  |
| **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 heilkennum mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli stóð.

Tafla 3. Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með heilkenni mergmisþroska 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 sníkjudýra** | 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 útlim), liðverkir, vöðvaverkir | Algengar  Bakverkur◊ |
| **Nýru og þvagfæri** |  | Algengar  Nýrnabilun◊ |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** | Mjög algengar  Þreyta, bjúgur á útlimum, inflúensulíkt 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 heilkennum mergmisþroska.

~ Skapbreytingar voru skráðar sem algeng alvarleg aukaverkun í 3. stigs rannsókninni á heilkennum mergmisþroska; 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 heilkenni mergmisþroska:

* Þriðja stigs rannsókn á heilkennum mergmisþroska (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 ≥ 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 heilkennum mergmisþroska
  + Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 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 klofasmáfrumueitilæxli 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 sníkjudýra** | Mjög algengar  Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar)◊, nefkoksbólga, lungnabólga◊  Algengar  Skútabólga | 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^,◊ |
| **Blóð og eitlar** | Mjög algengar  Blóðflagnafæð^, daufkyrningafæð^,◊, hvítfrumnafæð◊, blóðleysi◊  Algengar  Daufkyrningafæð með hita^,◊ | Mjög algengar  Blóðflagnafæð^, daufkyrningafæð^,◊, blóðleysi◊  Algengar  Daufkyrningafæð með hita^,◊, hvítfrumnafæð◊ |
| **Efnaskipti og næring** | Mjög algengar  Minnkuð matarlyst, þyngdartap, blóðkalíumlækkun  Algengar  Vökvaskortur◊ | Algengar  Vökvaskortur◊, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun |
| **Geðræn vandamál** | Algengar  Svefnleysi |  |
| **Taugakerfi** | Algengar  Breytingar á bragðskyni, höfuðverkur, úttaugakvilli | Algengar  Úttaugakvilli í skyntaugum, svefnhöfgi |
| **Eyru og völundarhús** | Algengar  Svimi |  |
| **Hjarta** |  | Algengar  Hjartadrep (þ.m.t. brátt)^,◊, hjartabilun |
| **Æðar** | Algengar  Lágþrýstingur◊ | Algengar  Segamyndun í djúplægum bláæðum◊, lungnasegarek^,◊, lágþrýstingur◊ |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** | Mjög algengar  Mæði◊ | Algengar  Mæði◊ |
| **Meltingarfæri** | Mjög algengar  Niðurgangur◊, ógleði◊, uppköst◊, hægðatregða  Algengar  Kviðverkir◊ | Algengar  Niðurgangur◊, kviðverkir◊, hægðatregða |
| **Húð og undirhúð** | Mjög algengar  Útbrot (þ.m.t. ofnæmishúðbólga), kláði  Algengar  Nætursviti, húðþurrkur | Algengar  Útbrot |
| **Stoðkerfi og bandvefur** | Mjög algengar  Vöðvakippir, bakverkir  Algengar  Liðverkir, verkur í útlim, vöðvamáttleysi◊ | Algengar  Bakverkur, vöðvamáttleysi◊, liðverkir, verkur í útlim |
| **Nýru og þvagfæri** |  | Algengar  Nýrnabilun◊ |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** | Mjög algengar  Þreyta, þróttleysi◊, bjúgur á útlimum, inflúensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti◊ og hósti)  Algengar  Kuldahrollur | Algengar  Hiti◊, þróttleysi◊, þreyta |

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

◊Aukaverkanir skráðar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum á klofasmáfrumueitilæxli.

Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var fyrir klofasmáfrumueitilæxli:

* Annars stigs samanburðarrannsókn á klofasmáfrumueitilæxli
  + Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 5% einstaklinga í lenalídómíðarminum og að minnsta kosti 2% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og samanburðararminum.
  + Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 1% einstaklinga í lenalídómíðarminum og að minnsta kosti 1,0% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og samanburðararminum.
  + Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 1% einstaklinga í lenalídómíðarminum og að minnsta kosti 1,0% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og samanburðararminum.
* Annars stigs, eins arms rannsókn á klofasmáfrumueitilæxli
  + Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 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 sníkjudýra** | Mjög algengar  Sýking í efri öndunarvegum  Algengar  Lungnabólga◊, inflúensa, berkjubólga, skútabólga, þvagfærasýking | Algengar  Lungnabólga◊, sýklasótt◊, lungnasýking, berkjubólga, maga- og garnabólga, skútabólga, þvagfærasýking, húðbeðsbólga◊ |
| **Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)** | Mjög algengar  Æxliserting^,  Algengar  Flöguþekjukrabbamein í húð◊,^,+ | Algengar  Grunnfrumukrabbamein^,◊, |
| **Blóð og eitlar** | Mjög algengar  Daufkyrningafæð^,◊, blóðleysi◊, blóðflagnafæð^, hvítfrumnafæð\*\*  Eitilfrumnafæð\*\*\* | Mjög algengar  Daufkyrningafæð^,◊  Algengar  Blóðleysi◊, blóðflagnafæð^, daufkyrningafæð með hita◊, blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð\*\*, eitilfrumnafæð\*\*\* |
| **Efnaskipti og næring** | Mjög algengar  Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun  Algengar  Blóðfosfatlækkun, vökvaskortur | Algengar  Vökvaskortur, blóðkalsíumhækkun◊, blóðkalíumlækkun, blóðfosfatlækkun, þvagsýrudreyri |
| **Geðræn vandamál** | Algengar  Þunglyndi, svefnleysi |  |
| **Taugakerfi** | Mjög algengar  Höfuðverkur, sundl  Algengar  Úttaugakvilli í skyntaugum, bragðskynstruflanir | Algengar  Yfirlið |
| **Hjarta** | Sjaldgæfar  Hjartsláttartruflanir◊ |  |
| **Æðar** | Algengar  Lágþrýstingur | Algengar  Lungnasegarek^,◊ Lágþrýstingur |
| **Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti** | Mjög algengar  Mæði◊, hósti  Algengar  Verkur í munnkoki, raddtruflun | Algengar  Mæði◊ |
| **Meltingarfæri** | Mjög algengar  Kviðverkir◊, niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst, meltingartruflanir  Algengar  Verkir í efri hluta kviðarhols, bólga í munni, munnþurrkur | Algengar  Kviðverkir◊, niðurgangur, hægðatregða, bólga í munni |
| **Húð og undirhúð** | Mjög algengar  Útbrot\*, kláði  Algengar  Húðþurrkur, nætursviti, roði | Algengar  Útbrot\*, kláði |
| **Stoðkerfi og bandvefur** | Mjög algengar  Vöðvakrampar, bakverkir, liðverkir  Algengar  Verkir í útlimum, vöðvamáttleysi, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir, verkir í hálsi | Algengar  Vöðvamáttleysi, verkir í hálsi |
| **Nýru og þvagfæri** |  | Sjaldgæfar  Bráður nýrnaskaði◊ |
| **Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað** | Mjög algengar  Hiti, þreyta, þróttleysi, bjúgur á útlimum  Algengar  Lasleiki, kuldahrollur | Mjög algengar  Þreyta, þróttleysi |
| **Rannsóknaniðurstöður** | Mjög algengar  Hækkun alanín amínótransferasa  Algengar  Þyngdartap, hækkun gallrauða í blóði |  |

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var fyrir eitilbúaeitilæxli:

Þriðja stigs samanburðarrannsókn,

* + NHL‑007 aukaverkanir- Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 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)

Eitilbúaeitilæxli 3. stigs, einarma rannsókn:

* + NHL‑008 aukaverkanir- Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 5,0% einstaklinga.
  + NHL‑008 3/4. stigs aukaverkanir- Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 1,0% einstaklinga.
  + NHL‑007 alvarlegar aukaverkanir- Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá ≥ 1,0% einstaklinga.

◊Aukaverkanir sem tilkynnt var um sem alvarlegar í klínískum rannsóknum á eitilbúaeitilæxli

+Á aðeins við um alvarlegar aukaverkanir

\*Útbrot fela í sér kjörheitin útbrot og dröfnuörðuútbrot

\*\*Hvítfrumnafæð felur í sér kjörheitin hvítfrumnafæð og fækkun hvítra blóðkorna

\*\*\*Eitilfrumnafæð felur í sér kjörheitin eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna

*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 sníkjudýra** | Tíðni ekki þekkt  Veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrarbólgu B veiru (HBV) | Tíðni ekki þekkt  Veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrarbólgu 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 lifrarbilun^, eitrunarlifrarbólga^, frumueyðandi lifrarbólga^, gallteppulifrarbólga^, blönduð frumueyðandi/gallteppulifrarbólga^ | Tíðni ekki þekkt  Bráð lifrarbilun^, eitrunarlifrarbólga^ |
| **Húð og undirhúð** |  | Sjaldgæfar  Ofnæmisbjúgur  Mjög sjaldgæfar  Stevens‑Johnson heilkenni^, eitrunardreplos húðþekju^  Tíðni ekki þekkt  Hvítkornasundrandi æðabólga, lyfjaviðbrögð 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 samanburðararminum (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 samanburðararminum (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 er að ræða

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 heilkenni mergmisþroska

Hjá sjúklingum með heilkenni mergmisþroska 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 klofasmáfrumueitilæxli

Hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli 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 samanburðararminum 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 samanburðararminum.

* 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 heilkenni mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli 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 þekkta 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 endaþarmi); nýru og þvagfæri (blóðmiga); áverkar og eitranir (mar) og æðar (flekkblæðingar).

*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 lyfjaviðbrögð 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 talidómíðs. Sjúklingar sem hafa fyrri sögu um alvarleg útbrot í tengslum við meðferð með talidómíði 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.

* Heilkenni mergmisþroska

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 heilkenni mergmisþroska var tíðni versnunar 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 versnunar 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%).

*Lifrarsjúkdómar*

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir að lyfið kom á markað (tíðni ekki þekkt): bráðri lifrarbilun og gallteppu (hvort tveggja mögulega banvænt), eitrunarlifrarbólgu, frumueyðandi lifrarbólgu og blandaðri frumueyðandi/gallteppulifrarbólgu.

*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 samanburðararminum. 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Það er engin sérstök reynsla af meðhöndlun lenalídómíð ofskömmtunar hjá sjúklingum, þó svo að í rannsóknum á skammtasviði fengu sumir sjúklingar allt að 150 mg og í rannsóknum á stökum skömmtum fengu sumir sjúklingar allt að 400 mg. Eituráhrifin er takmörkuðu skammtastærðir í þessum rannsóknum komu aðallega fram í blóði. Ef ofskömmtun 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 ubikítínlígasa 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 heilkenni mergmisþroska 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 rítúxímabs 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.

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, einni 3. stigs rannsókn og einni 2. stigs rannsókn á heilkenni mergmisþroska og einni 2. stigs rannsókn á klofasmáfrumueitilæxli og einni 3. stigs og einni 3b. stigs rannsókn á hægfara eitilfrumuæxli 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** |  |  |
| Miðgildia tíma heildarlifunar, mánuðir (95% CI)b | **56,9** (41,9; 71,7) | **29,4** (20,7; 35,5) |
| HR [95% CI c; p‑gildid | **0,61** (0,48; 0,76); < 0,001 | |
| **PFS2e** |  |  |
| Miðgildia PFS2 tíma, mánuðir (95% CI)b | **80,2** (63,3; 101,8) | **52,8** (41,3; 64,0) |
| HR [95% CI c; p‑gildid | **0,61** (0,48; 0,78); < 0,001 | |
| **Heildarlifun** |  |  |
| Miðgildia 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‑gildid | **0,61** (0,46; 0,81); < 0,001 | |
| **Eftirfylgni** |  |  |
| Miðgildif (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 versnunar;

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 lenalídómið 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 eituráhrif 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 versnunar (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 versnunar 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 versnunar miðað við lokadaginn 1. febrúar 2016 (96,7 mánaða eftirfylgni) heldur áfram að sýna bætta lifun án versnunar: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p < 0,001). Miðgildi heildarlifunar án versnunar 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 könnunarendapunkt (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, bortezómíb 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 versnunar 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 versnunar (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. sjúkdómsversnunar eða dauða RVd í hag (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Miðgildi heildarlifunar án versnunar 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 x 8)  (N = 263) | Rd  (4 vikna lotur x 6)  (N = 260) |
| **PFS (mánuðir) skv. mati IRAC** | | |
| Miðgildia PFS tíma, mánuðir (95% CI)b | **41,7** (33,1; 51,5) | **29,7** (24,2; 37,8) |
| HR [95% CI]c; p‑gildid | **0,76** (0,62; 0,94); 0,010 | |
| **Heildarlifun (mánuðir)** | | |
| Miðgildia OS tíma, mánuðir (95% CI)b | **89,1** (76,1; NE) | **67,2** (58,4; 90,8) |
| HR [95% CI]c; p‑gildid | **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)** | | |
| Miðgildie (lágm., hám.): allir sjúklingar | 61,6 (0,2; 99,4) | 59,4 (0,4; 99,1) |

CI = confidence interval: öryggisbil; HR = hazard ratio: áhættuhlutfall; hám. = hámark; lágm. = lágmark; NE = not estimable: ekki hægt að meta; OS = overall survival: heildarlifun; PFS = progression‑free survival: lifun án versnunar 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.

e 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 versnunar 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** |  |  |  |
| Miðgildia 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‑gildid |  |  |  |
| 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 | | |
| **PFS2e (mánuðir)** |  |  |  |
| Miðgildia 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‑gildid |  |  |  |
| 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)** |  |  |  |
| Miðgildia 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‑gildid |  |  |  |
| 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) |  |  |  |
| Miðgildif (lágmarkstími, hámarkstími): allir sjúklingar | 40,8 (0,0; 65,9) | 40,1 (0,4; 65,7) | 38,7 (0,0; 64,2) |
| Mergæxli svörung 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 |  |  |  |
| Miðgildia (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 = melfalan; NE = not estimable: ekki hægt að meta; P = prednisón; PFS = progression-free survival: lifun án versnunar; PR = partial response: hlutasvörun; R = lenalídómíð; Rd = Rd gefið þar til versnun sjúkdóms er skráð; Rd18 = Rd gefið í ≤ 18 lotur; T = talídómíð; VGPR = very good partial response: mjög gott hlutasvar.

aMiðgildið er byggt á Kaplan‑Meier mati.

b95% 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 einbreytan án leiðréttingar fyrir skerðingu (e. sensoring).

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

hLokadagur 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 melfalan og prednisón í að hámarki 9 lotur. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 í einn af þremur meðferðararörmum. 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 versnunar 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 kreatinínúthreinsun < 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** |  | | |
| Miðgildia 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) |  | | |
| Miðgildia 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 | | |
| **Heildarlifun (OS) (mánuðir)** |  | | |
| Miðgildia tíma heildarlifunar, 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)** |  |  |  |
| Miðgildia (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 surivival: heildarlifun; 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 valkosts 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 samanburðarrannsóknum 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 rannsóknunum sem fengu lenalídómíð/dexametasón voru 45,6% 65 ára eða eldri. Af þeim 704 sjúklingum sem voru metnir í MM‑009 og MM‑010 rannsóknunum voru 44,6% 65 ára eða eldri.

Í báðum rannsóknunum 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 meðferðarloturnar. Í báðum rannsóknum átti meðferð að halda áfram þar til sjúkdómurinn versnaði. Í báðum rannsóknum var skammtaaðlögun leyfð í samræmi við klínískar niðurstöður og rannsóknarniðurstöður.

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

Í upphafi beggja rannsókna 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 hópum, svo og fjöldi og tegund fyrri meðferða.

Fyrirfram skipulagðar milligreiningar á báðum rannsóknum sýndu að len/dex gaf tölfræðilega marktækt betri árangur (p < 0,00001) en dexametasón eitt og sér við meginendapunkt verkunar, TTP (miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 98,0 vikur). Full svörun (*complete response*) og heildarsvörun (*overall response*) í len/dex arminum var einnig marktækt meiri en í lyfleysu/dex armi beggja rannsóknanna. Niðurstöður þessara greininga leiddi til afblindunar í báðum rannsóknunum 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 rannsóknunum.

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 hærri 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 fengju 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‑gildia |
| 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‑gildib |
| Heildarsvörun [n, %]  Full svörun [n, %] | 212 (60,1)  58 (16,4) | 75 (21,4)  11 (3,1) | 5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001  6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001 |

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

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

*Heilkenni mergmisþroska*

Verkun og öryggi lenalídómíðs var metið hjá sjúklingum með blóðleysi sem er háð blóðgjöfum vegna heilkenna mergmisþroska með væga‑ eða miðlungsmikla‑1‑áhættu, í tengslum við óeðlilega arfgerð vegna 5q brottfellingar með eða án annarra óeðlilegra erfðafræðilegra þátta, í tveimur meginrannsóknum: 3. 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 2. 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 heilkenni mergmisþroska 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)

| Endapunktur | **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 tímalengdar 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 heilkenni mergmisþroska 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 frumuerfðafræðilega 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 tímalengdar 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.

Aukaendapunktar í rannsókninni voru frumuerfðafræðileg svörun (í 10 mg arminum sást meiriháttar frumuerfðafræðileg svörun hjá 30,0% einstaklinga og minniháttar frumuerfðafræðileg svörun hjá 24,0% einstaklinga), mat á heilsutengdum lífsgæðum (Health Related Quality of Life (HRQoL)) og framvinda yfir í brátt kyrningahvítblæði. Niðurstöður varðandi frumuerfðafræðilega 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 heilkenni mergmisþroska 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 frumuerfðafræðileg svörun sást hjá 40,9% einstaklinga og minniháttar frumuerfðafræðileg 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.

*Klofasmáfrumueitilæxli*

Verkun og öryggi lenalídómíðs var metið hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli 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 klofasmáfrumueitilæxli 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 öfluga 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 versnunar (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]e | 0,61 [0,44; 0,84] | |
| Runubundið „log rank“ próf, p‑gildie | 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‑gildie | < 0,001 | |
| **CRR (CR, CRu)**, n (%) [95% CI]c | 8 (4,7) [2,05; 9,06] | 0 (0,0) [95,70; 100,00] |
| p‑gildie | 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 klofasmáfrumueitilæxlis; NA = not applicable: á ekki við; ORR = overall response rate: tíðni fullkominnar svörunar; PD = progressive disease: versnandi sjúkdómur; PFS = progression‑free survival: lifun án versnunar; 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 einbreytutölfræðigildi án aðlögunar leiðréttingar fyrir aðlögun.

d Lagskiptingarbreyturnar 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 (lítil, miðlungsmikil, 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 samanburðararminum. 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 frumuflæðissjárgreiningu 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 óásættanleg 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 meðferðarhópunum 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 versnunar 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

|  | Eitilbúaeitilæxli  (N = 295) | |
| --- | --- | --- |
|  | Lenalídómíð og Rituximab  (N = 147) | Lyfleysa og Rituximab  (N = 148) |
| **Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (Ritskoðunarreglur (e. Censoring Rules EMA)** | | |
| Miðgildi PFSa (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 | < 0,0001c | |
| **Hlutlæg svörund (CR +PR), n (%)** |  |  |
| (IRC, 2007 IWGRC) | 118 (80,3) | 82 (55,4) |
| 95% CIf | (72,9; 86,4) | (47,0; 63,6) |
| **Fullkomin svörund, n (%)** |  |  |
| (IRC, 2007 IWGRC) | 51 (34,7) | 29 (19,6) |
| 95% CIf | (27,0; 43,0) | (13,5; 26,9) |
| **Tímalengd svörunard (miðgildi) (mánuðir)** | 36,6 | 15,5 |
| 95% CIa | (24,9; NE) | (11,2; 25,0) |
| **Heildarlifund, e (OS)** | | |
| Hlutfall heildarlifunar eftir 5 ár, n (%) | 126 (85,9) | 114 (77,0) |
| 95% CI | (78,6; 90,9) | (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 könnunarendapunktar 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 samanburðararminum.

f Nákvæmt öryggisbil fyrir tvíkostadreifingu.

*Eitilbúaeitilæxli 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 eitilbúaeitilæxli (á stigi 1, 2, 3a eða MZL) samkvæmt mati rannsakandans eða meinafræðings á staðnum, skráðir í upphafsmeðferðartímabilið með 12 lotum af lenalídómíði ásamt rítúxímabi. 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 sjúklinga 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 óásættanleg 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 hverrar 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 aðalendapunkt með því að nota breytingu á svörunarviðmiðum alþjóðlega vinnuhópins (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 = 187a | 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 hefur veitt sérlyfinu Revlimid undanþágu hjá öllum undirhópum 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 (Cmax) 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 Cmax í plasma. Þó var lyfið gefið án tillits til máltíða í megin skráningarrannsóknunum á mergæxli og heilkenni mergmisþroska 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 með mergæxli, sjúklingum með heilkenni mergmisþroska og sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli.

Dreifing

Tenging (14C)‑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‑acetýl‑lenalídómíð 1,83% af skammtinum sem skilst út. Úthreinsun lenalídómíðs um nýru er meiri en sem nemur gaukulsíunarhraða 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 sjálfboðaliðum og á bilinu 3 til 5 klukkustundir hjá sjúklingum með mergæxli, heilkenni mergmisþroska eða klofasmáfrumueitilæxli.

Eldra fólk

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar klínískar rannsóknir til að meta lyfjahvörf lenalídómíðs hjá eldra fólki. Greiningar á lyfjahvörfum 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

Lyfjahvörf 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. Cmax 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 skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi er lýst í kafla 4.2.

Skert lifrarstarfsemi

Greiningar á lyfjahvörfum hópa tóku til sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (N = 16, heildarbilirúbín > 1 til ≤ 1,5 x eðlileg efri mörk eða AST > eðlileg efri mörk) og benda til þess að væg skerðing á lifrarstarfsemi hafi ekki áhrif á úthreinsun lenalídómíðs (útsetningu í plasma). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Aðrir eðlislægir eiginleikar

Greiningar á lyfjahvörfum hópa benda til þess að líkamsþyngd (33‑135 kg), kyn, kynþáttur og tegund illkynja blóðsjúkdóms (mergæxli, heilkenni mergmisþroska eða klofasmáfrumueitilæxli) hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á úthreinsun lenalídómíðs hjá fullorðnum sjúklingum.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsókn á þroska fóstra og fósturvísa 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 endaþarmi 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 innyfli (litabreytingar, rauð afmörkuð svæði í ýmsum líffærum, lítil litlaus fyrirferð yfir gáttasleglaloku, lítil gallblaðra og vansköpuð þind) voru einnig greinileg hjá einstökum fóstrum.

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 mergrýrnun). 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, eitilfrumur í mönnum, eitlaæxli í músum, 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

Vatnsfrír laktósi

Örkristallaður sellulósi

Natríumkrosskarmellósi

Magnesíumsterat

Hylkið sjálft

Revlimid 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg hörð hylki

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Indígótín (E132)

Gult járnoxíð (E172)

Revlimid 5 mg/ 25 mg hörð hylki

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Revlimid 15 mg hörð hylki

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Indígótín (E132)

Prentblek

Gljálakk

Própýlenglýkól (E1520)

Svart járnoxíð (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 íláts og innihald**

Pólývínýlklóríð (PVC) / pólýklóróþríflúoretýlen (PCTFE) / álþynnupakkningar sem innihalda 7 hörð hylki.

Revlimid 2,5 mg/ 5 mg/ 7,5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ 25 mg hörð hylki

Hver pakkning inniheldur 7 eða 21 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar.

**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).

Afhenda skal lyfjafræðingi allar lyfjaleifar og/eða úrgang til öruggrar förgunar í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Revlimid 2,5 mg hörð hylki

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg hörð hylki

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

EU/1/07/391/006

EU/1/07/391/012

Revlimid 10 mg hörð hylki

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg hörð hylki

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg hörð hylki

EU/1/07/391/009

EU/1/07/391/013

Revlimid 25 mg hörð hylki

EU/1/07/391/004

EU/1/07/391/014

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. júní 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. febrúar 2017

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is.

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

* **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

* Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
* Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
* **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

1. Markaðsleyfishafi og viðeigandi yfirvöld eiga að koma sér saman um nákvæma útfærslu á stýrðri aðgangsáætlun og koma slíkri áætlun á í hverju landi til að tryggja eftirfarandi:

* Áður en lyfið er markaðssett eiga allir læknar sem koma til með að ávísa Revlimid og allir lyfjafræðingar sem hugsanlega munu dreifa Revlimid að fá bréf til heilbrigðisstarfsmanna eins og lýst er hér á eftir.
* Áður en lyfinu er ávísað (þar sem við á og í samráði við viðeigandi yfirvöld, fyrir dreifingu) eiga allir heilbrigðisstarfsmenn sem koma til með að ávísa (og dreifa) Revlimid að fá pakka með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur eftirfarandi:
  + Fræðslubækling fyrir heilbrigðisstarfsmenn
  + Fræðslubæklinga fyrir sjúklinga
  + Sjúklingakort
  + Eyðublað um áhættuvitund
  + Upplýsingar um hvar sé hægt að nálgast nýjustu uppfærslu á samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC)

1. Markaðsleyfishafi skal koma á áætlun um að fyrirbyggja þungun (Pregnancy Prevention Programme, PPP) í hverju aðildarríki. Áætlun um að fyrirbyggja þungun skal vera samþykkt af viðeigandi yfirvöldum í hverju aðildarríki og sett fram fyrir markaðssetningu lyfsins.
2. Markaðsleyfishafi og viðeigandi yfirvöld eiga að koma sér saman um endanlegan texta bréfs til heilbrigðisstarfsmanna og innihald pakka með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn fyrir markaðssetningu lyfsins og tryggja að upplýsingarnar innihaldi þau lykilatriði sem lýst er hér á eftir.
3. Markaðsleyfishafi skal samþykkja útfærslu á stýrðri aðgangsáætlun í hverju aðildarríki.

**Lykilatriði sem þurfa að koma fram**

***Bréf til heilbrigðisstarfsmanna (fyrir markaðssetningu)***

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna á að samanstanda af tveimur hlutum:

* Megintexti sem hefur verið samþykktur af sérfræðinefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).
* Sérstakar kröfur samkvæmt samkomulagi við viðeigandi yfirvöld í hverju landi varðandi:
  + Dreifingu lyfsins
  + Áætlun til að tryggja að allar viðeigandi ráðstafanir hafi verið gerðar fyrir dreifingu Revlimid.

***Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn***

Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda eftirfarandi atriði:

**Fræðslubæklingur fyrir heilbrigðisstarfsmenn**

* Stutt kynning á lenalídómíði
* Hámarks meðferðarlengd sem ávísað er
  + 4 vikur fyrir konur sem geta orðið þungaðar
  + 12 vikur fyrir karlmenn og konur sem ekki geta orðið þungaðar
* Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs vegna vansköpunaráhrifa af lenalídómíði hjá dýrum og þeirra vansköpunaráhrifa sem búist er við af lenalídómíði hjá mönnum
* Leiðbeiningar um meðhöndlun Revlimid þynna og hylkja fyrir heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðila
* Skyldur heilbrigðisstarfsmanna sem hafa í hyggju að ávísa eða dreifa Revlimid
  + Nauðsyn þess að veita sjúklingum ítarlegar upplýsingar og ráðgjöf
  + Sjúklingar eiga að vera færir um að uppfylla kröfur um örugga notkun Revlimid
  + Nauðsyn þess að afhenda sjúklingum viðeigandi fræðslubækling, sjúklingakort og/eða sambærilegt efni
* Ráðleggingar um öryggi sem varða alla sjúklinga
  + Lýsing á hættu á æxlisertingarviðbrögðum (tumour flare reaction) hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli (MCL) og eitilbúaeitilæxli (FL)
  + Lýsing á hættu á öðrum krabbameinum (SPM)
  + Sérstakt fyrirkomulag varðandi afhendingu lenalídómíðs samkvæmt lyfseðli í hverju landi
  + Öllum ónotuðum hylkjum á að skila í apótek þegar meðferð er lokið
  + Sjúklingur á ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt
* Lýsing á áætlun um að fyrirbyggja þungun og flokkun sjúklinga eftir kyni og barneignarmöguleikum
  + Flæðiskema til að koma í gagnið áætlun um að fyrirbyggja þungun
  + Skilgreiningu á því hvenær kona getur orðið þunguð og þeim aðgerðum sem læknir sem ávísar lyfinu á að grípa til í vafatilvikum
* Ráðleggingar varðandi öryggi fyrir konur sem geta orðið þungaðar
  + Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
  + Lýsing á áætlun um að fyrirbyggja þungun
  + Nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn (jafnvel þó konan hafi ekki blæðingar) og skilgreining á öruggum getnaðarvörnum
  + Að ef hún þurfi að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar á hún að tilkynna:
* Lækninum sem ávísar getnaðarvörninni um að hún noti lenalídómíð
* Lækninum sem ávísar lenalídómíði um að hún hafi skipt um eða stöðvað notkun getnaðarvarnar
  + Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
* Ráðleggingar varðandi hentug próf
* Áður en meðferð hefst
* Meðan á meðferð stendur, byggt á getnaðarvarnaraðferð
* Eftir að meðferð lýkur
  + Nauðsyn þess að hætta notkun Revlimid tafarlaust ef grunur leikur á þungun
  + Nauðsyn þess að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferðinni vita tafarlaust ef grunur leikur á þungun
* Ráðleggingar varðandi öryggi fyrir karlmenn
  + Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
  + Nauðsyn þess að nota smokka ef konan er þunguð eða getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
    - Meðan á meðferð með Revlimid stendur
    - Í a.m.k. 7 daga eftir síðasta skammt.
  + Karlmaðurinn á ekki að gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þar með talið meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt.
  + Ef konan verður þunguð meðan karlmaðurinn tekur Revlimid eða stuttu eftir að hann hættir töku Revlimid á hann að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferðinni tafarlaust vita
* Kröfur ef þungun verður
  + Fyrirmæli um að hætta tafarlaust notkun Revlimid ef grunur leikur á þungun hjá kvenkyns sjúklingi
  + Nauðsyn þess að vísa sjúklingi til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vansköpunarfræðum og greiningu vanskapana, fyrir mat og ráðgjöf
  + Samskiptaupplýsingar til þess að geta tilkynnt án tafar ef grunur er um þungun
* Samskiptaupplýsingar fyrir tilkynningu aukaverkana

**Fræðslubæklingar fyrir sjúklinga**

Fræðslubæklingar fyrir sjúklinga eiga að vera þrenns konar:

* Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir og maka þeirra
* Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem ekki geta orðið þungaðir
* Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

Allir fræðslubæklingar fyrir sjúklinga eiga að innihalda eftirfarandi atriði:

* Lenalídómíð er vansköpunarvaldandi hjá dýrum og búist er við að það sé vansköpunarvaldandi hjá mönnum
* Lýsing á sjúklingakorti og nauðsyn þess
* Leiðbeiningar fyrir sjúklinga, umönnunaraðila og fjölskyldumeðlimi um meðhöndlun Revlimid
* Sérstakt fyrirkomulag á landsvísu eða annað fyrirkomulag sem við á um ávísun Revlimid og dreifingu
* Sjúklingur má ekki gefa öðrum Revlimid
* Sjúklingur má ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt
* Sjúklingur á að láta lækninn vita ef aukaverkanir koma fram
* Ónotuðum hylkjum á að skila í apótek þegar meðferð er lokið

Eftirfarandi upplýsingar eiga einnig að koma fram í viðeigandi bæklingi:

Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir

* Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
* Lýsing á áætlun um að fyrirbyggja þungun
  + Nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn og skilgreining á öruggri getnaðarvörn
* Að ef hún þurfi að skipta um eða hætta notkun getnaðarvarnar á hún að tilkynna:
* Lækninum sem ávísar getnaðarvörninni um að hún noti lenalídómíð
* Lækninum sem ávísar lenalídómíði um að hún hafi skipt um eða stöðvað notkun getnaðarvarnar
* Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
  + Áður en meðferð hefst
  + Meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur), á að minnsta kosti 4 vikna fresti nema um sé að ræða staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
  + Eftir að meðferð lýkur
* Nauðsyn þess að hætta samstundis notkun Revlimid ef grunur er um þungun
* Nauðsyn þess að láta lækninn tafarlaust vita ef grunur er um þungun

Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

* Nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
* Nauðsyn þess að nota smokka ef konan er þunguð eða getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
  + Meðan á meðferð með Revlimid stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur)
  + Í a.m.k. 7 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn
* Ef konan verður þunguð á hann að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferð tafarlaust vita
* Hann má ekki gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt.

**Sjúklingakort eða sambærilegt efni**

Sjúklingakort á að innihalda eftirfarandi atriði:

* Staðfestingu á að viðeigandi ráðleggingar hafi verið gefnar
* Skráningu á hvort konan getur orðið þunguð eða ekki
* Gátreit (eða svipað) sem læknir merkir við til að staðfesta að sjúklingur noti örugga getnaðarvörn (ef kona sem getur orðið þunguð)
* Dagsetningar og niðurstöður þungunarprófa

**Eyðublöð um áhættuvitund**

Það eiga að vera þrjár gerðir af eyðublöðum um áhættuvitund:

* Konur sem geta orðið þungaðar
* Konur sem geta ekki orðið þungaðar
* Karlkyns sjúklingar

Á öllum eyðublöðum um áhættuvitund eiga eftirfarandi atriði að koma fram:

* hætta á vansköpunarvaldandi áhrifum lyfsins
* að sjúklingar fái viðeigandi ráðgjöf fyrir upphaf meðferðar
* staðfesting á skilningi sjúklings á áhættu í tengslum við lenalídómíð og aðgerðum í tengslum við áætlun um að fyrirbyggja þungun
* dagsetning ráðgjafar
* upplýsingar um sjúkling, undirskrift og dagsetning
* nafn læknis sem ávísar lyfinu, undirskrift og dagsetning
* markmið þessa skjals þ.e. eins og fram kemur í áætlun um að fyrirbyggja þungun: „Markmið eyðublaðsins um áhættuvitund er að vernda sjúklinga og hugsanleg fóstur með því að tryggja að sjúklingar séu fyllilega upplýstir um og skilji hættuna á vansköpun og öðrum aukaverkunum sem tengjast notkun lenalídómíðs. Þetta er ekki samningur og leysir engan undan skyldum sínum varðandi örugga notkun lyfsins og varnir gegn því að fóstur komist í snertingu við lyfið.”

Á eyðublöðum um áhættuvitund fyrir konur sem geta orðið þungaðar á auk þess að koma fram:

* staðfesting á að læknirinn hafi rætt eftirfarandi:
  + - * nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
      * að ef konan sé þunguð eða hyggist verða það megi hún ekki taka lenalídómíð
      * að hún skilji nauðsyn þess að koma í veg fyrir notkun lenalídómíðs á meðgöngu og að nota örugga getnaðarvörn án þess að taka hlé a.m.k. 4 vikum áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir að meðferð lýkur
      * að ef hún þurfi að breyta eða hætta notkun getnaðarvarnar á hún að upplýsa:
* lækninn sem ávísar getnaðarvörninni um að hún noti Revlimid
* lækninn sem ávísar Revlimid um að hún hafi stöðvað eða breytt notkun getnaðarvarnar
  + - * nauðsyn þungunarprófa, þ.e. áður en meðferð hefst, á 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur
      * nauðsyn þess að hætta strax notkun Revlimid ef grunur er um þungun
      * nauðsyn þess að hafa strax samband við lækninn ef grunur er um þungun
      * að deila ekki lyfinu með öðrum
      * að gefa ekki blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt
      * að skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð er lokið

Á eyðublaði um áhættuvitund fyrir konur sem geta ekki orðið þungaðar á auk þess að koma fram:

* staðfesting á að læknirinn hafi rætt eftirfarandi:
  + - * að deila ekki lyfinu með öðrum
      * að gefa ekki blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt
      * að skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð er lokið

Á eyðublöðum um áhættuvitund fyrir karlkyns sjúklinga á auk þess að koma fram:

* staðfesting á að læknirinn hafi rætt eftirfarandi:
  + - * nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
      * að lenalídómíð greinist í sæði og nauðsyn þess að nota smokka ef mök eru höfð við þungaða konu eða konu sem getur orðið þunguð sem ekki notar örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
      * að ef konan verður þunguð á að upplýsa lækninn strax um það og alltaf að nota smokk
      * að deila ekki lyfinu með öðrum
      * að gefa ekki blóð, sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þ.m.t. meðan á meðferðarhléi stendur) og í a.m.k. 7 daga eftir að meðferð með Revlimid er hætt
      * að skila ónotuðum hylkjum í apótek þegar meðferð er lokið
* **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lýsing** | | **Tímamörk** |
| Rannsókn á öryggi, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS), hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli, sem ekki eru hæfir fyrir ígræðslu og sem fá meðferð með lenalídómíði, gerð til þess að safna upplýsingum um notkun lenalídómíðs hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli. | | Uppfærsla á samantekt um öryggi lyfsins  Lokaskýrsla um rannsóknaniðurstöður: Q1 2027 |

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 2,5 mg hörð hylki

lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 2,5 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

7 hörð hylki

21 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/007 7 hörð hylki

EU/1/07/391/005 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 2,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 2,5 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 5 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/008 7 hörð hylki

EU/1/07/391/001 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 5 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 7,5 mg af lenalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/012 7 hörð hylki

EU/1/07/391/006 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 7,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 7,5 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 10 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/010 7 hörð hylki

EU/1/07/391/002 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 10 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 15 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/011 7 hörð hylki

EU/1/07/391/003 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 15 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 20 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 20 mg af lenalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/013 7 hörð hylki

EU/1/07/391/009 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 20 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

1. HEITI LYFS

Revlimid 25 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 hörð hylki

21 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Fylgja verður skilyrðum um getnaðarvarnir fyrir notkun Revlimid.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/391/014 7 hörð hylki

EU/1/07/391/004 21 hart hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Revlimid 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Revlimid 25 mg hörð hylki

lenalídómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Revlimid 2,5 mg hörð hylki**

**Revlimid 5 mg hörð hylki**

**Revlimid 7,5 mg hörð hylki**

**Revlimid 10 mg hörð hylki**

**Revlimid 15 mg hörð hylki**

**Revlimid 20 mg hörð hylki**

**Revlimid 25 mg hörð hylki**

lenalídómíð

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.



**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

1. Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
2. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
3. Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
4. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Revlimid og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Revlimid
3. Hvernig nota á Revlimid
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Revlimid
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Revlimid og við hverju það er notað**

**Upplýsingar um Revlimid**

Revlimid inniheldur virka efnið „lenalídómíð”. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem geta haft áhrif á hvernig ónæmiskerfi líkamans starfar.

**Við hverju Revlimid er notað**

Revlimid er notað hjá fullorðnum við:

* Mergæxli
* Heilkenni mergmisþroska
* Klofasmáfrumueitilæxli
* Eitilbúaeitilæxli

**Mergæxli**

Mergæxli eru tegund krabbameins sem hefur áhrif á ákveðna tegund hvítra blóðkorna sem nefnast plasmafrumur. Þessar frumur safnast saman í beinmerg og fjölga sér stjórnlaust. Slíkt getur skaðað bein og nýru.

Mergæxli er yfirleitt ekki hægt að lækna. Hins vegar er hægt að draga verulega úr einkennum og þau geta horfið í ákveðinn tíma. Það er kallað „svörun“.

Nýlega greint mergæxli – hjá sjúklingum sem hafa gengist undir beinmergsígræðslu

Revlimid er notað eitt og sér til viðhaldsmeðferðar eftir að fullnægjandi bati hefur náðst eftir beinmergsígræðslu.

Nýlega greint mergæxli – hjá sjúklingum sem geta ekki fengið beinmergsígræðslu

Revlimid er notað með öðrum lyfjum. Það getur m.a. verið með:

* krabbameinslyfi sem nefnist „bortezómíb“
* bólgueyðandi lyfi sem nefnist „dexametasón“
* krabbameinslyfi sem nefnist „melfalan“ og
* ónæmisbælandi lyfi sem nefnist „prednisón“.

Þú munt taka þessi lyf í upphafi meðferðar og síðan halda áfram að taka Revlimid eitt sér.

Ef þú er 75 ára eða eldri eða ert með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi – læknirinn mun rannsaka þig vandlega áður en meðferð er hafin.

Mergæxli – hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Revlimid er tekið ásamt bólgueyðandi lyfi sem nefnist „dexametasón“.

Revlimid getur komið í veg fyrir að einkenni mergæxlis versni. Einnig hefur verið sýnt fram á að það seinkar því að mergæxli komi aftur eftir meðferð.

**Heilkenni mergmisþroska**

Heilkenni mergmisþroska eru samsafn margra mismunandi blóð- og beinmergssjúkdóma. Blóðkornin verða óeðlileg og starfa ekki eðlilega. Sjúklingar geta fengið ýmiskonar einkenni þ.m.t. fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), þörf fyrir blóðgjöf og hættu á sýkingum.

Revlimid er notað eitt sér til meðferðar fyrir fullorðna sjúklinga sem hafa greinst með heilkenni mergmisþroska, þegar öll eftirfarandi atriði eiga við:

* Þú þarft reglulegar blóðgjafir til meðferðar við of fáum rauðum blóðkornum (blóðleysi sem er háð blóðgjöfum)
* Þú ert með afbrigðileika í frumum í beinmerg sem nefnist frumuerfðafræðilega afbrigðilegt einangrað brottfall 5q. Það þýðir að líkaminn myndar ekki nægilegt magn heilbrigðra blóðkorna
* Aðrar meðferðir sem hafa verið notaðar áður henta ekki eða hafa ekki nægilega verkun.

Revlimid getur aukið þann fjölda heilbrigðra rauðra blóðkorna sem líkaminn myndar, með því að fækka óeðlilegum frumum:

* það getur dregið úr þeim fjölda blóðgjafa sem þörf er á. Hugsanlega verður ekki lengur þörf á blóðgjöfum.

**Klofasmáfrumueitilæxli**

Klofasmáfrumueitilæxli er krabbamein í hluta ónæmiskerfisins (eitilvef). Það hefur áhrif á tiltekna gerð af hvítum blóðkornum sem nefnast B‑eitilfrumur eða B‑frumur. Klofasmáfrumueitilæxli er sjúkdómur þar sem B‑frumur vaxa stjórnlaust og safnast fyrir í eitilvef, beinmerg og blóði.

Revlimid er notað eitt sér til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðrum lyfjum.

**Eitilbúaeitilæxli**

Eitilbúaeitilæxli er hægvaxandi krabbamein sem hefur áhrif á B‑eitilfrumur. Það er ein tegund hvítra blóðkorna sem hjálpa líkamanum að berjast gegn sýkingu. Ef þú ert með eitilbúaeitilæxli geta of margar af þessum eitilfrumum safnast saman í blóð, beinmerg, eitla og milta.

Revlimid er tekið ásamt öðru lyfi sem kallast „rituximab“ til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með eitilbúaeitilæxli sem hafa áður fengið meðferð.

**Verkun Revlimid**

Revlimid verkar á ónæmiskerfi líkamans og ræðst beint á krabbameinið. Lyfið verkar á mismunandi hátt:

* með því að koma í veg fyrir fjölgun krabbameinsfrumna
* með því að koma í veg fyrir að blóðæðar vaxi í krabbameininu
* með því að örva hluta ónæmiskerfisins til að ráðast á krabbameinsfrumurnar.

**2. Áður en byrjað er að nota Revlimid**

**Þú verður að lesa fylgiseðla allra lyfja sem taka á með Revlimid áður en þú byrjar á meðferð með Revlimid.**

**Ekki má nota Revlimid**

* ef þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð, **þar sem búist er við að Revlimid skaði ófætt barn** (sjá kafla 2, „Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“).
* ef þú getur orðið þunguð, nema þú farir eftir öllum nauðsynlegum aðferðum til að koma í veg fyrir þungun (sjá kafla 2, „Meðganga og brjóstagjöf og getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“). Ef þú getur orðið þunguð mun læknirinn ganga úr skugga um það við hverja ávísun lyfsins að farið hafi verið eftir öllum nauðsynlegum aðferðum og veitir þér staðfestingu á því.
* ef þú ert með ofnæmi fyrir lenalídómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem skráð eru í kafla 6. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú heldur að þú sért með ofnæmi.

Ekki taka Revlimid, ef eitthvað af þessu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá lækninum.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

**Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Revlimid er notað ef:**

* þú hefur einhvern tíma fengið blóðtappa – aukin hætta er á myndun blóðtappa í bláæðum og slagæðum meðan á meðferð stendur
* þú ert með einhver einkenni sýkingar, svo sem hósta eða hita
* þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið veirusýkingu, einkum: lifrarbólgu B, hlaupabóluristilveirusýkingu eða HIV sýkingu. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn. Meðferð með Revlimid kann að valda því að veiran verður virk á ný hjá sjúklingum sem bera veiruna. Þetta leiðir til endurkomu sýkingarinnar. Læknirinn þarf að athuga hvort þú hafir einhvern tímann fengið lifrarbólgu B sýkingu
* þú ert með nýrnavandamál – læknirinn gæti aðlagað skammtinn af Revlimid
* þú hefur fengið hjartaáfall, blóðtappa, eða ef þú reykir, ert með háan blóðþrýsting eða há kólesterólgildi
* þú hefur sýnt ofnæmisviðbrögð meðan þú varst á meðferð með talídómíði (annað lyf notað til meðferðar á mergæxli) svo sem útbrot, kláða, þrota, sundl eða öndunarerfiðleika
* þú hefur áður fengið samsetningu af einhverjum eftirfarandi einkenna: útbreidd útbrot, rauða húð, háan hita, flensulík einkenni, hækkuð lifrarensím, óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar (fjölgun rauðkyrninga) eða stækkaða eitla – þetta eru merki um alvarleg húðviðbrögð sem kallast lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem einnig er þekkt sem lyfjaofnæmisheilkenni (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en meðferð hefst ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Segðu lækninum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða eftir að meðferð lýkur ef þú:

* finnur fyrir þokusýn, sjónmissi eða tvísýni, talörðugleikum, máttleysi í handlegg eða fótlegg, breytingu á göngulagi eða jafnvægistruflunum, þrálátum dofa, minnkaðri tilfinningu eða tilfinningaleysi, minnistruflun eða ringlun. Þetta geta allt verið einkenni alvarlegs og hugsanlega lífshættulegs sjúkdóms í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Segðu lækninum frá því ef þú hefur haft þessi einkenni áður en meðferð með Revlimid hófst og þú finnur fyrir einhverjum breytingum á þeim.
* færð mæði, þreytu, sundl, verk fyrir brjósti, hraðan hjartslátt, þrota á fótleggjum eða ökklum. Þetta geta verið einkenni alvarlegs ástands sem nefnist lungnaháþrýstingur (sjá kafla 4).

**Blóðrannsóknir og læknisskoðanir**

Fyrir og meðan á meðferð með Revlimid stendur munt þú fara reglulega í blóðprufur. Það er vegna þess að Revlimid getur valdið fækkun þeirra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum (hvítra blóðkorna) og þeirra sem stuðla að blóðstorknun (blóðflagna).

Læknirinn mun biðja þig um að fara í blóðprufu:

* fyrir meðferð
* vikulega fyrstu 8 vikur meðferðar
* síðan að minnsta kosti mánaðarlega eftir það.

Það verður ef til vill athugað hvort þú ert með einkenni hjarta-lungna vandamála áður en meðferð með lenalídómíði hefst og meðan á henni stendur.

Sjúklingar með heilkenni mergmisþroska sem nota Revlimid

Ef þú ert með heilkenni mergmisþroska, gætir þú verið líklegri til að fá lengra genginn sjúkdóm sem nefnist brátt kyrningahvítblæði (e. acute myeloid leukaemia, AML). Að auki er ekki ljóst hvaða áhrif Revlimid hefur á líkurnar á því að þú fáir brátt kyrningahvítblæði. Læknirinn gæti því gert rannsóknir til að greina einkenni sem gætu sagt betur til um líkurnar á því að þú fáir brátt kyrningahvítblæði meðan á meðferð þinni með Revlimid stendur.

Sjúklingar með klofasmáfrumueitilæxli sem nota Revlimid

Læknirinn mun biðja þig um að fara í blóðprufu:

* fyrir meðferð
* vikulega fyrstu 8 vikur (2 lotur) meðferðar
* síðan á tveggja vikna fresti í 3. og 4. lotu (frekari upplýsingar má finna í kafla 3, „Meðferðarlota“)
* eftir það mun það verða gert við upphaf hverrar lotu og
* að minnsta kosti mánaðarlega.

Sjúklingar með eitilbúaeitilæxli sem nota Revlimid

Læknirinn mun biðja þig um að fara í blóðprufu:

* fyrir meðferð
* vikulega fyrstu 3 vikur (1 lotu) meðferðar
* síðan á tveggja vikna fresti í 2. og 4. lotu (frekari upplýsingar má finna í kafla 3, „Meðferðarlota“)
* Eftir það mun það verða gert við upphaf hverrar lotu og
* að minnsta kosti mánaðarlega.

Læknirinn gæti kannað hvort þú sért með mikið heildarmagn æxla í líkamanum, þ.m.t. í beinmerg. Það getur leitt til þess að þegar æxlin brotna niður verði óvenjulega mikið af efnum í blóðinu, en það getur leitt til nýrnabilunar (þetta ástand nefnist „æxlislýsuheilkenni“).

Læknirinn gæti skoðað þig m.t.t. breytinga á húðinni svo sem rauðra bletta eða útbrota.

Læknirinn gæti breytt Revlimid skammtinum eða látið þig hætta meðferð út frá niðurstöðum úr blóðprufum og almennu ástandi þínu. Ef þú hefur nýlega fengið greiningu, gæti læknirinn einnig metið meðferðina út frá aldri þínum og öðrum sjúkdómum sem þú gætir þegar verið með.

**Blóðgjafir**

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 daga eftir að meðferð lýkur.

**Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun Revlimid hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

**Aldraðir og einstaklingar með nýrnavandamál**

Ef þú er 75 ára eða eldri eða ert með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi – mun læknirinn rannsaka þig vandlega áður en meðferð er hafin.

**Notkun annarra lyfja samhliða Revlimid**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Revlimid getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Revlimid.

Sérstaklega þarftu að láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

* sum getnaðarvarnarlyf svo sem getnaðarvarnartöflur, þar sem þau gætu hætt að verka
* sum lyf við hjartasjúkdómum – svo sem dígoxín
* sum lyf sem eru notuð til blóðþynningar – svo sem warfarín.

**Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla**

**Meðganga**

Konur sem taka Revlimid

* Þú mátt ekki taka Revlimid ef þú ert þunguð, þar sem búist er við að það skaði ófætt barn.
* Þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú tekur Revlimid. Því verður þú að nota öruggar getnaðavarnir ef þú ert kona á barneignaraldri (sjá „Getnaðarvarnir“).
* Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Revlimid stendur, verður þú að hætta meðferð og láta lækninn strax vita.

Karlmenn sem taka Revlimid

* Ef maki þinn verður þungaður meðan þú tekur Revlimid átt þú að láta lækninn strax vita. Mælt er með því að maki þinn leiti læknisfræðilegrar ráðgjafar.
* Þú verður líka að nota öruggar getnaðarvarnir (sjá „Getnaðarvarnir“).

**Brjóstagjöf**

Þú mátt ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur Revlimid, þar sem ekki er vitað hvort Revlimid berst í brjóstamjólk.

**Getnaðarvarnir**

Konur sem taka Revlimid

Spurðu lækninn áður en meðferð hefst hvort þú gætir orðið þunguð, jafnvel þó að þú teljir það ólíklegt.

Ef þú gætir orðið þunguð

* verður gert þungunarpróf undir eftirliti læknisins (fyrir hverja meðferð, á að minnsta kosti 4 vikna fresti meðan á meðferð stendur og að minnsta kosti 4 vikum eftir að meðferð er lokið) nema staðfest hafi verið að eggjaleiðararnir hafi verið teknir í sundur og innsiglaðir til þess að koma í veg fyrir að egg komist inn í legið (ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum)

OG

* þú verður að nota öruggar getnaðarvarnir í að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð er hætt. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar um viðeigandi getnaðarvarnir.

Karlmenn sem taka Revlimid

Revlimid fer yfir í sæði hjá mönnum. Ef konan þín er barnshafandi eða getur orðið barnshafandi og hún notar ekki öruggar getnaðarvarnir, verður þú að nota smokka meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 daga eftir að meðferð lýkur, jafnvel þó að þú hafir gengist undir ófrjósemisaðgerð. Þú mátt ekki gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 daga eftir að meðferð lýkur.

**Akstur og notkun véla**

Ekki aka eða stjórna vélum ef um sundl, þreytu, syfju, svima eða þokusýn er að ræða eftir töku Revlimid.

**Revlimid inniheldur laktósa**

Revlimid inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

**3. Hvernig nota á Revlimid**

Meðferð með Revlimid skal veitt af heilbrigðisstarfsfólki með reynslu af meðferð mergæxla, heilkennis mergmisþroska, klofasmáfrumueitilæxlis eða eitilbúaeitilæxlis.

* Þegar Revlimid er notað við meðferð gegn mergæxli hjá sjúklingum sem ekki eru hæfir fyrir beinmergsígræðslu eða hafa áður fengið aðrar meðferðir, er það notað ásamt öðrum lyfjum (sjá kafla 1 „Upplýsingar um Revlimid og við hverju það er notað“).
* Þegar Revlimid er notað við meðferð gegn mergæxli hjá sjúklingum sem hafa gengist undir beinmergsígræðslu eða við heilkenni mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli er það notað eitt sér.
* Þegar Revlimid er notað við meðferð gegn eitilbúaeitilæxli er það notað ásamt öðru lyfi sem kallast „rituximab“.

Notið Revlimid alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ef þú tekur Revlimid í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, skalt þú lesa fylgiseðla þessara lyfja til að fá nánari upplýsingar um notkun þeirra og verkun.

**Meðferðarlota**

Revlimid er tekið á ákveðnum dögum á 3 vikna tímabili (21 degi).

* Hvert 21 dags tímabil nefnist „meðferðarlota“.
* Það fer eftir því á hvaða degi lotunnar þú ert hvort þú tekur eitt eða fleiri lyf þann daginn. Suma daga tekurðu ekkert lyf.
* Eftir að hverri 21 dags lotu er lokið, áttu að byrja nýja „lotu“ sem tekur næsta 21 dag.

EÐA

Revlimid er tekið á ákveðnum dögum á 4 vikna tímabili (28 dögum).

* Hvert 28 daga tímabil nefnist „meðferðarlota“.
* Það fer eftir því á hvaða degi lotunnar þú ert hvort þú tekur eitt eða fleiri lyf þann daginn. Suma daga tekurðu ekkert lyf.
* Eftir að hverri 28 daga lotu er lokið, áttu að byrja nýja „lotu“ sem tekur næstu 28 daga.

**Hve mikið Revlimid á að taka**

Áður en meðferð hefst mun læknirinn segja þér:

* Hve mikið Revlimid þú átt að taka.
* Hve mikið af hinum lyfjunum þú átt að taka í samsettri meðferð með Revlimid, ef einhver.
* Á hvaða dögum meðferðarlotunnar þú átt að taka hvert lyf.

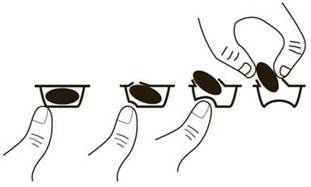
**Hvernig og hvenær á að taka Revlimid**

* Gleyptu hylkin heil, helst með vatni.
* Ekki brjóta, opna eða tyggja hylkin. Komist duft úr brotnu Revlimid hylki í snertingu við húð skal þvo húðina tafarlaust og vandlega með sápu og vatni.
* Heilbrigðisstarfsmenn, umönnunaraðilar og fjölskyldumeðlimir 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.
* Hylkin má taka með eða án fæðu.
* Taktu Revlimid á um það bil sama tíma á þeim dögum sem á að taka það.

**Lyfið tekið**

Til að taka hylkið úr þynnupakkningunni:

* þrýstu eingöngu á annan enda hylkisins þegar því er þrýst í gegnum álþynnuna.
* ekki þrýsta á miðju hylkisins því þá getur hylkið brotnað.



**Lengd meðferðar með Revlimid**

Revlimid er tekið í meðferðarlotum, hver lota stendur í 21 eða 28 daga (sjá hér að ofan, „Meðferðarlota“). Haltu meðferðarlotunum áfram þar til læknirinn segir þér að hætta.

**Ef tekinn er stærri skammtur af Revlimid en mælt er fyrir um**

Ef stærri skammtur af Revlimid en var ávísað er tekinn, látið lækninn vita strax.

**Ef gleymist að taka Revlimid**

Ef gleymist að taka Revlimid á venjulegum tíma og:

* minna en 12 klst. hafa liðið - takið hylkið strax.
* meira en 12 klst. hafa liðið - takið ekki hylkið. Takið næsta hylki á venjulegum tíma næsta dag.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur Revlimid valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hættu að taka Revlimid og farðu tafarlaust til læknis ef þú tekur eftir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðri læknismeðferð að halda:**

* Ofsakláði, útbrot, þroti í augum, munni eða andliti, erfiðleikar við öndun eða kláði, en þetta geta verið einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða sem kallast ofsabjúgur og bráðaofnæmisviðbrögð.
* Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem gætu byrjað með útbrotum á afmörkuðu svæði en síðan dreift sér með verulegri húðflögnun um allan líkamann (Stevens‑Johnson heilkenni og/eða húðþekjudrepslos).
* Útbreidd útbrot, hár líkamshiti, hækkun lifrarensíma, óeðlileg blóðgildi (eósínfíklafjöld), stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum sem einnig er þekkt sem DRESS eða lyfjaofnæmisheilkenni). Sjá einnig kafla 2.

**Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:**

* Hita, kulda, hálsbólgu, hósta, munnsárum eða einhverjum öðrum einkennum sýkingar (þ.m.t. í blóðrásinni (sýklasótt))
* Blæðingum eða marblettum án áverka
* Verkjum fyrir brjósti eða í fótum
* Mæði
* Beinverkjum, vöðvamáttleysi, ringlun eða þreytu sem geta stafað af miklu magni kalsíums í blóðinu.

Revlimid getur dregið úr fjölda hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum og einnig blóðkorna sem stuðla að blóðstorknun (blóðflögur) sem getur valdið blæðingarkvillum eins og blóðnösum og marblettum.

Revlimid getur líka valdið blóðtöppum í bláæðum (segamyndun).

**Aðrar aukaverkanir**

Mikilvægt er að hafa í huga að lítill hluti sjúklinga getur fengið aðrar gerðir krabbameina og mögulegt er að sú hætta sé aukin við meðferð með Revlimid. Því á læknirinn að meta vandlega ávinning og áhættu af meðferð með Revlimid þegar hann ávísar lyfinu fyrir þig.

**Mjög algengar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):

* Fækkun rauðra blóðkorna sem getur valdið blóðleysi sem leiðir til þreytu og þróttleysis
* Útbrot, kláði
* Vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, vöðvasársauki, vöðvaverkir, beinverkir, liðverkir, bakverkir, verkir í útlimum
* Útbreiddur þroti þ. á m. þroti á handleggjum og fótleggjum
* Máttleysi, þreyta
* Hiti og flensulík einkenni, þ. á m. hiti, vöðvaverkir, höfuðverkur, eyrnaverkur, hósti og hrollur
* Dofi, náladofi eða sviðatilfinning í húð, verkir í höndum eða fótum, sundl, skjálfti
* Minnkuð matarlyst, breytingar á bragðskyni
* Aukning á verkjum, æxlisstærð eða roða umhverfis æxlið
* Þyngdartap
* Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, magaverkir, brjóstsviði
* Lítið magn kalíums eða kalsíums og/eða natríums í blóði
* Virkni í skjaldkirtli minni en hún ætti að vera
* Verkur í fótlegg (sem gæti verið einkenni um blóðtappa), brjóstverkur eða mæði (sem gæti verið einkenni um blóðtappa í lungum sem nefnist lungnasegarek)
* Ýmiss konar sýkingar, þ.m.t. í skútunum umhverfis nefholið, sýking í lungum og efri hluta öndunarvega
* Mæði
* Þokusýn
* Ský á augasteini (drer)
* Nýrnavandamál sem fela í sér að nýrun virka ekki sem skyldi eða geta ekki viðhaldið eðlilegri virkni
* Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
* Hækkanir á lifrarprófum
* Breytingar á próteinum í blóði sem geta valdið æðabólgu
* Hækkun á blóðsykri (sykursýki)
* Lækkun á blóðsykri
* Höfuðverkur
* Blóðnasir
* Húðþurrkur
* Þunglyndi, skapbreytingar, erfiðleikar með svefn
* Hósti
* Blóðþrýstingsfall
* Óljós tilfinning um líkamleg óþægindi, vanlíðan
* Bólga og eymsli í munni, munnþurrkur
* Vökvaskortur

**Algengar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

* Eyðing rauðra blóðkorna (blóðlýsublóðleysi)
* Vissar tegundir húðæxla
* Blæðing í tannholdi, maga eða görnum
* Hækkun blóðþrýstings, hægur, hraður eða óreglulegur hjartsláttur
* Aukning á magni efnis sem myndast við eðlilegt og óeðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna
* Hækkun á tegund próteins sem gefur til kynna bólgu í líkamanum
* Húð dökknar, mislitun húðar vegna undirliggjandi blæðingar, venjulega af völdum mars, þroti í húð fullur af blóði; marblettur
* Aukning á þvagsýru í blóði
* Húðútbrot, roði í húð, sprungur í húð, hreistruð húð eða húðflögnun, ofsakláði
* Aukin svitamyndun, nætursviti
* Erfiðleikar við að kyngja, hálssærindi, erfiðleikar með raddgæði eða raddbreytingar
* Nefrennsli
* Mun meiri eða minni þvagframleiðsla en venjulega eða vanhæfni til að stjórna þvaglátum
* Blóð í þvagi
* Mæði, sérstaklega þegar legið er útaf (sem getur verið einkenni um hjartabilun)
* Erfiðleikar við að ná stinningu getnaðarlims
* Heilaslag, yfirlið, svimi (vandamál í innra eyra sem veldur tilfinningu um að allt hringsnúist), tímabundið meðvitundarleysi
* Brjóstverkur sem leiðir út í handleggi, háls, kjálka, bak eða maga, svitnun og andnauð, ógleði eða uppköst, sem geta verið einkenni hjartaáfalls (hjartadrep)
* Vöðvamáttleysi, orkuleysi
* Verkur í hnakka, brjóstverkur
* Hrollur
* Þroti í liðum
* Hægara flæði eða stöðvun á gallflæði frá lifur
* Lítið fosfat eða magnesíum í blóði
* Talerfiðleikar
* Lifrarskemmd
* Skert jafnvægisskyn, erfiðleikar við hreyfingar
* Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
* Taugaverkir, óþægileg, óeðlileg skynjun, sérstaklega við snertingu
* Of mikið járn í líkamanum
* Þorsti
* Ringlun
* Tannverkur
* Byltur sem geta valdið meiðslum

**Sjaldgæfar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

* Blæðing innan höfuðkúpu
* Blóðrásartruflanir
* Sjóntap
* Minnkuð kynhvöt
* Mikil þvaglát ásamt beinverkjum og máttleysi, sem getur verið einkenni um nýrnasjúkdóm (Fanconi heilkenni)
* Gulur litur á húð, slímhúð eða í augum (gula), ljósar hægðir, dökkt þvag, kláði í húð, útbrot, kviðverkir eða þaninn magi – en þetta geta verið einkenni um lifrarskemmdir (lifrarbilun).
* Magaverkur, uppþemba eða niðurgangur sem geta verið einkenni um bólgu í digurgirni (sem nefnist ristilbólga eða botnristilbólga)
* Skemmdir á frumum í nýrunum (sem kallast drep í nýrnapíplum)
* Breytingar á lit húðarinnar, aukið næmi fyrir sólarljósi
* Æxlislýsuheilkenni – efnaskiptatruflanir sem geta átt sér stað meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þessar truflanir verða vegna niðurbrots deyjandi krabbameinsfrumna og geta falið í sér eftirfarandi: breytingar á efnasamsetningu blóðs, hækkun kalíums, fosfórs og þvagsýru og kalsíumlækkun. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi og hjartslætti, valdið krömpum og jafnvel dauða.
* Hækkaður blóðþrýstingur í æðunum sem flytja blóð til lungnanna (lungnaháþrýstingur).

**Tíðni aukaverkana ekki þekkt**: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

* Skyndilegur, eða vægur en versnandi verkur í efri hluta maga og/eða baki, sem stendur í nokkra daga, hugsanlega ásamt ógleði, uppköstum, hita og hröðum hjartslætti – þessi einkenni geta verið vegna bólgu í brisi.
* Blísturshljóð við öndun, mæði eða þurr hósti, sem geta verið einkenni af völdum bólgu í vef í lungum.
* Mjög sjaldgæf tilvik vöðvaniðurbrots (vöðvaverkir, máttleysi eða þroti í vöðvum) sem getur leitt til nýrnakvilla (rákvöðvalýsa). Sum þessara tilvika hafa átt sér stað þegar Revlimid hefur verið gefið ásamt statínlyfi (tegund lyfja sem lækka kólesteról).
* Sjúkdómsástand sem hefur áhrif á húð vegna bólgu í smáum blóðæðum, ásamt liðverkjum og sótthita (hvítkornasundrandi æðabólga).
* Niðurbrot magaveggjarins eða þarmaveggjarins. Þetta getur leitt til mjög alvarlegrar sýkingar. Láttu lækninn vita ef þú færð verulega magaverki, hita, ógleði, uppköst, blóð í hægðirnar eða breytingar verða á hægðavenjum.
* Veirusýkingar þ.m.t. herpes zoster (einnig þekkt sem „ristill“, sem er veirusjúkdómur sem veldur sársaukafullum húðútbrotum með blöðrum) og endurkoma lifrarbólgu B (sem getur valdið gulnun húðar og augna, dökkbrúnu þvagi, verkjum hægra megin í kvið, hita og ógleði eða uppköstum).
* Höfnun ígræðslu á föstu líffæri (eins og nýra eða hjarta).

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Revlimid**

* Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
* Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningu og á öskju á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
* Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
* Ekki nota lyfið ef pakkningar eru skemmdar eða merki eru um að átt hafi verið við þær.
* Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Afhendið lyfjafræðingi öll ónotuð lyf. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Revlimid inniheldur**

Revlimid 2,5 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 2,5 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín og títantvíoxíð (E171), indígótín (E132) og gult járnoxíð (E172).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Revlimid 5 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín og títantvíoxíð (E171).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Revlimid 7,5 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 7,5 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín, títantvíoxíð (E171) og gult járnoxíð (E172).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Revlimid 10 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín, títantvíoxíð (E171), indígótín (E132) og gult járnoxíð (E172).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Revlimid 15 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín, títantvíoxíð (E171) og indígótín (E132).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Revlimid 20 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 20 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín og títantvíoxíð (E171), indígótín (E132) og gult járnoxíð (E172).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

Revlimid 25 mg hörð hylki:

* Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.
* Önnur innihaldsefni eru:
* Innihald hylkis: Vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi og magnesíumsterat.
* Hylkið sjálft: Gelatín og títantvíoxíð (E171).
* Prentblek: Gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnoxíð (E172).

**Lýsing á útliti Revlimid og pakkningastærðir**

Revlimid 2,5 mg hörð hylki eru blágræn/hvít, með áletruninni „REV 2.5 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

Revlimid 5 mg hörð hylki eru hvít, með áletruninni „REV 5 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

Revlimid 7,5 mg hörð hylki eru ljósgul/hvít, með áletruninni „REV 7.5 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

Revlimid 10 mg hörð hylki eru blágræn/ljósgul, með áletruninni „REV 10 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

Revlimid 15 mg hörð hylki eru ljósblá/hvít, með áletruninni „REV 15 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

Revlimid 20 mg hörð hylki eru blágræn/ljósblá, með áletruninni „REV 20 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

Revlimid 25 mg hörð hylki eru hvít, með áletruninni „REV 25 mg“.

Hylkin fást í öskjum. Hver pakkning inniheldur eina eða þrjár þynnur og hver þynna sjö hylki. Hver pakkning inniheldur því 7 eða 21 hylki í heild.

**Markaðsleyfishafi**

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írland

**Framleiðandi**

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **Belgique/België/Belgien**  N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  medicalinfo.belgium@bms.com | **Lietuva**  Swixx Biopharma UAB  Tel: + 370 52 369140  medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com |
| **България**  Swixx Biopharma EOOD  Teл.: + 359 2 4942 480  medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com | **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  medicalinfo.belgium@bms.com |
| **Česká republika**  Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  Tel: + 420 221 016 111  medinfo.czech@bms.com | **Magyarország**  Bristol-Myers Squibb Kft.  Tel.: + 36 1 301 9797  Medinfo.hungary@bms.com |
| **Danmark**  Bristol-Myers Squibb Denmark  Tlf: + 45 45 93 05 06  medinfo.denmark@bms.com | **Malta**  A.M. Mangion Ltd  Tel: + 356 23976333  pv@ammangion.com |
| **Deutschland**  Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)  medwiss.info@bms.com | **Nederland**  Bristol-Myers Squibb B.V.  Tel: + 31 (0)30 300 2222  medischeafdeling@bms.com |
| **Eesti**  Swixx Biopharma OÜ  Tel: + 372 640 1030  medinfo.estonia@swixxbiopharma.com | **Norge**  Bristol-Myers Squibb Norway AS  Tlf: + 47 67 55 53 50  medinfo.norway@bms.com |
| **Ελλάδα**  Bristol-Myers Squibb A.E.  Τηλ: + 30 210 6074300  medinfo.greece@bms.com | **Österreich**  Bristol-Myers Squibb GesmbH  Tel: + 43 1 60 14 30  medinfo.austria@bms.com |
| **España**  Bristol-Myers Squibb, S.A.  Tel: + 34 91 456 53 00  informacion.medica@bms.com | **Polska**  Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 2606400  informacja.medyczna@bms.com |
| **France**  Bristol-Myers Squibb SAS  Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96  infomed@bms.com | **Portugal**  Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.  Tel: + 351 21 440 70 00  portugal.medinfo@bms.com |
| **Hrvatska**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: + 385 1 2078 500  medinfo.croatia@swixxbiopharma.com | **România**  Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.  Tel: + 40 (0)21 272 16 19  medinfo.romania@bms.com |
| **Ireland**  Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)  medical.information@bms.com | **Slovenija**  Swixx Biopharma d.o.o.  Tel: + 386 1 2355 100  medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000  medical.information@bms.com | **Slovenská republika**  Swixx Biopharma s.r.o.  Tel: + 421 2 20833 600  [medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com) |
| **Italia**  Bristol-Myers Squibb S.r.l.  Tel: + 39 06 50 39 61  medicalinformation.italia@bms.com | **Suomi/Finland**  Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  Puh/Tel: + 358 9 251 21 230  medinfo.finland@bms.com |
| **Κύπρος**  Bristol-Myers Squibb A.E.  Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)  medinfo.greece@bms.com | **Sverige**  Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  Tel: + 46 8 704 71 00  medinfo.sweden@bms.com |
| **Latvija**  Swixx Biopharma SIA  Tel: + 371 66164750  medinfo.latvia@swixxbiopharma.com |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar:**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/%20http://www.lyfjastofnun.is) og á vef Lyfjastofnunar [www.lyfjastofnun.is](http://www.ema.europa.eu/%20http://www.lyfjastofnun.is).

Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

**Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC á lokaskýrslu rannsóknar á öryggi lyfs án inngrips, sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) fyrir ofangreint lyf eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Rannsókn CC-5013-MDS-012 var skilyrði fyrir markaðsleyfi og því skal uppfæra viðauka II þar sem rannsókninni er lokið.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um lokaskýrslu rannsóknar á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) taldi PRAC því að rétt væri að breyta skilmálum markaðsleyfisins.

PRAC telur uppfærslu öryggisupplýsinga ásættanlega.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir útkomu rannsóknar á ofangreindu lyfi telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.