

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki  
Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki  
Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki  
Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki  
Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki  
Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki  
Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 2,5 mg af lenalídómíði.

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 7,5 mg af lenalídómíði.

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.

Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 20 mg af lenalídómíði.

Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki  
Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki  
Græn og hvít hylki, stærð 4, 14 mm, merkt „MYLAN/LL 2.5“.

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki  
Hvít hylki, stærð 2, 18 mm, merkt „MYLAN/LL 5“.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki  
Ljósgrá og hvít hylki, stærð 2, 18 mm, merkt „MYLAN/LL7.5“.

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki  
Græn og ljósgrá hylki, stærð 0, 22 mm, merkt „MYLAN/LL 10“.

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki  
Hvít hylki, stærð 0, 22 mm, merkt „MYLAN/LL 15“.

Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki  
Græn og hvít hylki, stærð 0, 22 mm, merkt „MYLAN/LL 20“.

Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki  
Hvít hylki, stærð 0, 22 mm, merkt „MYLAN/LL 25“.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

#### Mergæxli (multiple myeloma)

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

Lenalidomide Mylan 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.

Lenalidomide Mylan 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))

Lenalidomide Mylan 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.

#### Klofasmafrumueitilæxli (mantle cell lymphoma (MCL))

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

#### Eitilbúaeitilæxli (follicular lymphoma)

Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan 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 eiturvekanir sem taldar eru tengjast lenalídómíði.
- Ef daufkyrningafæð er til staðar ætti að íhuga notkun vaxtarþátta við meðferð sjúklings.
- Ef minna en 12 klst. eru liðnar frá því að skammtur gleymdist, má sjúklingurinn taka skammtinn. Ef meira en 12 klst. eru liðnar frá því að skammtur gleymdist á venjulegum tíma, á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma daginn eftir.

## Skammtar

### Nýlega greint mergæxli (NDMM)

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

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

### Ráðlagður skammtur

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

Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15 og 22 í endurteknum 28-daga lotum. Sjúklingarnir geta haldið áfram á meðferð með lenalídómíði og dexametasóni þar til sjúkdómurinn versnar eða þeir þola ekki meðferðina.

### Stigminnkandi skammtar

	Lenalídómíð <sup>a</sup>	Dexametasón <sup>a</sup>
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

<sup>a</sup> Skammtaminnkun fyrir bæði lyfin má framkvæma í sitthvoru lagi

### Blóðflagnafæð

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

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

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

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

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

Ráðlagður upphafsskammtur er 25 mg af lenalídómíði til inntöku einu sinni á sólarhring á dögum 1 til 14 í hverri 21-dags lotu í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni. Bortezómíð skal gefa með inndælingu undir húð ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  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 eiturrhif koma fram.

Stigminnkandi skammtar

	Lenalídómíð <sup>a</sup>
Upphafsskammtur	25 mg
Skammtaþrep -1	20 mg
Skammtaþrep -2	15 mg
Skammtaþrep -3	10 mg
Skammtaþrep -4	5 mg
Skammtaþrep -5	2,5 mg

<sup>a</sup> Minnka má skammta hvers lyfs fyrir sig óháð hinum lyfjunum

Blóðflagnafæð

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

Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð

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

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

Lenalidómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni sem fylgt er eftir með viðhaldsmeðferð með lenalidómíði hjá sjúklingum sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er 10 mg einu sinni á sólarhring af lenalidómíði 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 lenalidómíði 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

	Lenalidómíð	Melfalan	Prednisón
Upphafsskammtur	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg	2 mg/kg
Skammtastig -1	7,5 mg	0,14 mg	1 mg/kg
Skammtastig -2	5 mg	0,10 mg	0,5 mg/kg
Skammtastig -3	2,5 mg	Á ekki við	0,25 mg/kg

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

Blóðflagnafæð

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla fyrst í $< 25 \times 10^9/l$ Ná aftur $\geq 25 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalidómíð meðferð Halda áfram með lenalidómíð og melfalan af skammtastigi -1
Við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$ Ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalidómíð meðferð Halda áfram með lenalidómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastigi -2 eða -3) einu sinni á dag.

Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð

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

<sup>a</sup> Ef daufkyrningafæð er eina eiturvekunin, á hvaða skammtastigi sem er, skal gefa kyrningavaxtarþátt (e. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) og halda áfram með lenalidómíð af sama skammtastigi samkvæmt ákvörðun lækisins.

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

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalidómíði 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 lenalidómíði 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) <sup>a</sup>
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)	

<sup>a</sup> Eftir 3 umferðir af viðhaldsmeðferð með lenalídómíði má auka skammtinn í 15 mg til inntöku einu sinni á dag ef sjúklingurinn þolir það.

### Blóðflagnafæð

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

### Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð

Þegar heildarfjöldi daufkyrninga	Ráðlögð viðbrögð <sup>a</sup>
Fellur í $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1 einu sinni á dag
Við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi einu sinni á dag.

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

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

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

### Ráðlagður skammtur

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

### Stigminnkandi skammtar

Upphafsskammtur	25 mg
Skammtastig -1	15 mg
Skammtastig -2	10 mg
Skammtastig -3	5 mg

### Blóðflagnafæð

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla fyrst í $< 30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1
Við hvert síðara fall niður fyrir $30 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Ná aftur $\geq 30 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð 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 viðbrögð <sup>a</sup>
Fellur fyrst í $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar daufkyrningafæð er eina eiturvekunin í blóði sem vart verður við	Halda áfram með lenalídómíð með upphafsskammti einu sinni á dag
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$ þegar vart verður við skammtaháðar eiturvekanir í blóði, aðrar en daufkyrningafæð	Halda áfram með lenalídómíð af skammtastigi -1
Við hvert síðara fall niður fyrir $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Halda áfram með lenalídómíð af næsta lægra skammtastigi (skammtastig -1, -2 eða -3) einu sinni á dag. Ekki nota lægri skammta en 5 mg einu sinni á dag.

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

### Heilkenni mergmisþroska (MDS)

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

### Ráðlagður skammtur

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

### Stigminnkandi skammtar

Upphafsskammtur	10 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti
Skammtastig -1	5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 28 á 28 daga fresti
Skammtastig -2	2,5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 28 á 28 daga fresti
Skammtastig -3	2,5 mg annan hvern dag á dögum 1 til 28 á 28 daga fresti

### Blóðflagnafæð

Þegar blóðflögur	Ráðlögð viðbrögð
Falla niður í $< 25 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Ná aftur $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ í a.m.k. 2 skipti í $\geq 7$ daga eða þegar blóðflagnafjöldi verður aftur $\geq 50 \times 10^9/l$ 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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Gera hlé á lenalídómíð meðferð
Nær aftur $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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.

Stigmínkandi skammtar

Upphafsskammtur	25 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti
Skammtastig -1	20 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti
Skammtastig -2	15 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti
Skammtastig -3	10 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti
Skammtastig -4	5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti
Skammtastig -5	2,5 mg einu sinni á dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti <sup>1</sup> 5 mg annan hvern dag á dögum 1 til 21 á 28 daga fresti

<sup>1</sup> Í löndum þar sem 2,5 mg hylki eru fáanleg.

#### Blóðflagnafæð

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

#### Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð

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

#### Eitilbúaeitilæxli

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

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 20 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum í allt að 12 lotur af meðferð. Ráðlagður upphafsskammtur af rituximabi er

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

#### Heildarfjöldi daufkyrninga - daufkyrningafæð

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

<sup>a</sup> 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 sjúkrahúsinnlög 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 sjúkrahúsinnlög 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  $\leq 1$ . stig skal hefja meðferð með lenalídómíði að nýju á sama skammtastigi það sem eftir er lotunnar. Hægt er að veita sjúklingum meðferð við einkennum samkvæmt leiðbeiningum um meðferð TFR á 1. og 2. stigi (sjá kafla 4.4).

#### Allar ábendingar

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

Íhuga skal að gera hlé á meðferð með lenalídómíði eða stöðva meðferð ef um 2. eða 3. stigs húðútbrot er að ræða. Ef um ofnæmisþjúp er að ræða, bráðafnæmisviðbrögð, 4. stigs húðútbrot, útbrot með húðflögnun eða blöðrumyndun, eða ef grunur leikur á Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplosi húðþekju eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrminga 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*

Lenalidomide Mylan 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 mergmisproska allt að 95 ára aldri og hjá sjúklingum með klofasmáfrumueitilæxli allt að 88 ára aldri (sjá kafla 5.1).

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

#### Nýlega greint mergæxli: sjúklingar sem eru ekki hæfir fyrir ígræðslu

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

Hjá sjúklingum eldri en 75 ára sem fengu meðferð með lenalídómíði í samsettri meðferð með dexametasóni er upphafsskammtur af dexametasóni 20 mg/sólarhring á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga 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 oftast á meðferðinni vegna þess að þeir þoldu hana ekki (3. eða 4. stigs aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir) en sjúklingar < 75 ára.

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

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

#### 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.

#### Klofasmafrumueitilæxli

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

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

#### Mergæxli

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

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

<sup>2</sup> 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)
Lokastignýrnabilun (CLcr < 30 ml/mín, þörf fyrir skilun)	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)
Á blóðskilunardögum skal gefa skammtinn eftir blóðskilun.		

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

### Klofasmáfrumueitilæxli

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

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

<sup>2</sup> 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 dag <sup>1,2</sup>
Alvarleg skerðing nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mín., skilun óþörf)	5 mg einu sinni á dag.
Lokastignýrnabilun (CLcr < 30 ml/mín., þörf fyrir skilun)	5 mg einu sinni á dag. Á skilunardögum ber að gefa skammtinn eftir skilun.

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

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

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

### Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

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

### Lyfjagiöf

Til inntöku.

Taka á Lenalidomide Mylan 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 efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þungaðar konur.
- Konur á barneignaraldri, nema þegar farið er eftir öllum fyrirmælum varðandi getnaðarvarnir (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 að áreiðanleg sönnun sé fyrir því að sjúklingurinn geti ekki orðið barnshafandi.

#### Forsendur fyrir því að konur teljist ekki vera á barneignaraldri

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

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

#### Ráðleggingar

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

- Hún skilur að búist er við hættu á vansköpun hjá ófædda barninu.
- Hún skilur þörfina á öruggum getnaðarvörnum, samfellt í að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, allan tímann meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð lýkur.
- Þó svo að kona á barneignaraldri hafi ekki blæðingar verður hún að fara eftir öllum ráðleggingum varðandi örugga getnaðarvörn.
- Hún ætti að vera fær um að fara eftir fyrirmælum um öruggar getnaðarvarnir.
- Hún hefur verið upplýst og skilur mögulegar afleiðingar þungunar og þörfina á að leita strax ráða ef hætta er á þungun.

- Hún skilur þörfina á að hefja meðferðina strax og lenalídómíð hefur verið afhent eftir að neikvætt þungunarpróf hefur verið tekið.
- Hún skilur þörfina fyrir og samþykkir að fara í þungunarpróf á að minnsta kosti 4 vikna fresti að frátöldum tilvikum um staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum.
- Hún staðfestir að hún skilji hættuna og nauðsynlegar varúðarráðstafanir sem tengjast notkun lenalídómíðs.

Hjá karlkynssjúklingum sem taka lenalídómíð hafa 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:

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

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

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

#### Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota að minnsta kosti eina örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 4 vikur áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og þangað til að minnsta kosti 4 vikum eftir að meðferð með lenalídómíði er hætt og jafnvel ef hlé þarf að gera á skömmtum, nema sjúklingur samþykki að stunda algjört og langvarandi skirlífi 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 bláðasegareki hjá sjúklingum með mergæxli sem taka lenalídómíð í samsettri meðferð, og að minna leyti hjá sjúklingum með mergæxli, heilkenni mergmisþroska og klofasmafrumueitilæxli 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 bláðasegareki er til staðar í 4–6 vikur eftir að hætt er að taka inn samsettu getnaðarvarnarpilluna. Hugsanlegt er að dragi úr virkni steragetnaðarvarna við samhliða meðferð með dexametasóni (sjá kafla 4.5).

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

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

#### Þungunarpróf

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

#### Áður en byrjað er á meðferð

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

#### Eftirfylgni og lok meðferðar

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

#### Viðbótarvarúðarreglur

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

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

Heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðilar eiga að nota einnota hanska við meðhöndlun þynunnar eða hylkisins. Konur sem eru þungaðar eða grunar að þær gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla þynnuna eða hylkið (sjá kafla 6.6).

#### Fræðslufni, takmarkanir á ávísun og dreifingu

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



## Önnur sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

### *Hjartadrep*

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

### *Segarek í bláæðum og slagæðum*

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

Hjá sjúklingum með mergæxli 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, heilkenni mergmisþroska og klofasmáfrumueitilæxli 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. Þétni 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 læknishjálp 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 eiturvekanir af lenalídómíði eru daufkyrningafæð og blóðflagnafæð. Heildartalningu blóðkorna, þ.m.t. hvítra blóðkorna ásamt deilitalningu, talningu blóðflagna, mælingu á blóðrauða og blóðkornahlutfalli skal gera við upphaf meðferðar með lenalídómíði, síðan vikulega fyrstu 8 vikurnar og mánaðarlega eftir það, til þess að hafa eftirlit með frumufækkun. Hjá sjúklingum með 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 hvernar lotu eftir það. Þörf gæti verið á að gera hlé á og/eða minnka skammtinn (sjá kafla 4.2).

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

Sjúklingum og læknum er ráðlagt að athuga öll einkenni blæðinga, þ.m.t. depilblæðingar og blóðnasir, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem gætu valdið blæðingum (sjá kafla 4.8, Blæðingasjúkdómar).

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

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

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

Almennt sást daufkýrningafæð á 4. stigi oftast 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 daufkýrningafæðar 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 daufkýrningafæðar 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 oftast 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 daufkýrningafæðar 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 daufkýrningafæðar 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

Daufkýrningafæð 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 daufkýrningafæðar með hita voru í samræmi við samanburðararminn (0,6 % í Rd og Rd18 hjá

sjúklingum sem fengu meðferð með lenalídómíði/dexametasóni samanborið við 0,7% í arminum sem fékk melfalan/prednisón/talídómíð, sjá kafla 4.8).

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

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

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með nýlega greint mergæxli tengist samsett meðferð með lenalídómíði, melfalani og prednisóni hærri tíðni 4. stigs daufkýrningafæðar (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 daufkýrningafæðar 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 daufkýrningafæðar 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). Daufkýrningafæð 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 daufkýrningafæðar og blóðflagnafæðar samanborið við sjúklinga sem fá lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Klofasmafrumueitilæxli

Meðferð með lenalídómíði hjá sjúklingum með klofasmafrumueitilæxli tengist hærri tíðni 3. og 4. stigs daufkýrningafæðar samanborið við sjúklinga í samanburðarminum (sjá kafla 4.8).

Eitilbúaeitilæxli

Samsett meðferð með lenalídómíði og rituximabi hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli tengist hærri tíðni 3. og 4. stigs daufkýrningafæðar samanborið við sjúklinga í lyfleysu/rituximab arminum. Daufkýrningafæð ásamt hita og blóðflagnafæð á 3. og 4. stigi kom oftast 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 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 talið 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  $\geq 7$  cm þar sem þvermál er mest) við upphaf meðferðar, gætu átt æxlisertingarviðbrögð á hættu. Æxlisertingarviðbrögð geta líkst versnun sjúkdómsins. Sjúklingar í rannsókn MCL-002 og MCL-001 sem fengu 1. og 2. stigs æxlisertingarviðbrögð fengu meðferð með barksterum, bólguþýðandi 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, bólguþýðandi 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 samanburðarminum voru 2/28 (7%). Að 52 viknum liðnum voru samsvarandi tölur 32/81 (40%) og 6/28 (21%) (sjá kafla 5.1).

#### Aukaverkanir

Í rannsókn MCL-002 var meðferð hætt meðan á meðferðarlotu 1 stóð hjá 11/81 (14%) sjúklingi með mikla æxlisbyrði í lenalídómíðarminum samanborið við 1/28 (4%) í samanburðarminum.

Aðalástæða þess að meðferð var hætt í meðferðarlotu 1 hjá sjúklingum í lenalídómíðarminum sem voru með mikla æxlisbyrði voru aukaverkanir, 7/11 (64%).

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

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

#### Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá tilfellum um ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofnæmisbjúg, bráðafnæmisviðbrögðum og alvarlegum viðbrögðum í húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni (Stevens Johnson syndrome (SJS)), húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis (TEN)) eða lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)) við notkun lenalídómíðs (sjá kafla 4.8). Læknar sem ávísu 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, bráðafnæmisviðbrögð, 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.

#### 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 talidómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni (0,79 á hver 100 einstaklingsár).

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

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

Aukningin á öðrum krabbameinum í tengslum við lenalídómíð á einnig við um nýlega greind mergæxli eftir stofnfrumuígræðslu. Þrátt fyrir að þessi áhætta hafi enn ekki verið skilgreind að fullu, skal hafa hana í huga þegar notkun Lenalidomide Mylan 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 frumuferðafræðilegir eiginleikar tengjast versnun yfir í bráðahvítblæði í mergfrumum hjá einstaklingum sem eru háðir blóðgjöfum og eru með brottfellingu 5q (Del 5q). Í samanlagðri greiningu á tveimur klínískum rannsóknum á notkun lenalídómíðs við heilkenni mergmisþroska með litla- eða miðlungsmikla-1-hættu, var hættu á versnun yfir í bráðahvítblæði á 2 árum mest hjá þeim sem höfðu flókna frumuferðafræðilega 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 frumuferðafræðilegan eiginleika.

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

#### TP53 staða

Hjá 20 til 25% sjúklinga sem eru með MDS með brottfellingu 5q (Del 5q) sem hefur minni hættu í för með sér, er TP53 stökkbreyting til staðar og tengist meiri hættu á versnun yfir í brátt kyrninga hvítblæði (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 klofasmafrumueitilæxli*

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

#### Önnur krabbamein hjá sjúklingum með eitilbúaeitilæxli

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

fengu lyfleysu/rituximab með miðgildi eftirfylgni sem nam 30,59 mánuðum (á bilinu 0,6 til 50,9 mánuðir).

Staðfest hættu 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.

#### Lifransjúkdómar

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

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

Lenalídómíð útskilst um nýru. Mikilvægt er að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi til þess að koma í veg fyrir plasmapéttni sem getur aukið hættu á aukaverkunum á blóð eða eiturvekunum 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 dauðfyrningafæðar

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

#### Endurvirkjun veira

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

Sum tilvik endurvirkjunar veira reyndust banvæn.

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

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

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

#### Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), þ.m.t. banvæn tilvik, við notkun lenalídómíðs. Tilkynningar um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu bárust nokkrum mánuðum til nokkrum árum eftir meðferð með lenalídómíði. Tilkynningar um tilvik hafa yfirleitt komið fram hjá sjúklingum á samhliðameðferð með dexametasóni eða eftir aðra ónæmisbælandi lyfjameðferð. 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 JCV veirum (JCV) í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnun (*polymerase chain reaction* (PCR)) eða prófi fyrir JCV í heilasýni. Neikvæð niðurstaða á prófi fyrir JCV með kjarnsýrumögnun útilokar ekki ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Sé ekki hægt að staðfesta aðra sjúkdómsgreiningu getur það gefið tilefni til frekari eftirfylgni og rannsókna.

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

#### Sjúklingar með nýlega greint mergæxli

Tíðni þess að meðferð þoldist ekki (3. eða 4. stigs aukaverkanir, alvarlegar aukaverkanir, meðferð hætt) var hærri hjá sjúklingum > 75 ára, ISS stig III, ECOG PS  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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.

#### Natríuminnihald

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

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

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

#### Getnaðarvarnalyf til inntöku

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

#### Warfarín

Endurtekin samhliða gjöf 10 mg skammta af lenalídómíði hafði engin áhrif á lyfjahvörf stakra skammta af R- og S-warfaríni. Samhliða gjöf staks 25 mg skammts af warfaríni hafði engin áhrif á lyfjahvörf lenalídómíðs. Hins vegar er ekki vitað hvort milliverkun á sér stað við klíniska notkun



(samhliða meðferð með dexametasóni). Dexametasón er veikur eða miðlungi öflugur 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 klíniska notkun (hærri lenalídómíð skammtar og samhliða meðferð með dexametasóni). Því er eftirlit með þéttni digoxíns ráðlagt meðan á lenalídómíð meðferð stendur.

#### Statín

Aukin hætta er á rákvöðvalýsu þegar statín eru gefin ásamt lenalídómíði, þó það kunni einfaldlega að vera vegna samlegðaráhrifa. Til öryggis ætti að auka 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 á barneignaraldri / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með lenalídómíði stendur, verður að hætta meðferð og vísa sjúklinginum til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í 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 skömmun og í 1 viku eftir að meðferð lýkur ef maki þeirra er barnshafandi eða á barneignaraldri og notar engar getnaðarvarnir.

#### Meðganga

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

Lenalídómíð veldur svipaðri vansköpun í öpum og þeirri sem skýrt er frá með talídómíði. (sjá kafla 5.3). Þess vegna er búist við 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 eiturvekanir á foreldra.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

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

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

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

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

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

Algengustu aukaverkanirnar sem sást oftast í viðhaldsmeðferð með lenalídómíði en með lyfleysu í rannsókn CALGB 100104 voru daufkyrningafæð (79,0% [71,9% eftir upphaf viðhaldsmeðferðar]), blóðflagnaþæð (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%]), hvítfrumnaþæð (22,8% [18,8%]) og blóðleysi (21,0% [13,8%]).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alvarlegu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir ( $\geq 5\%$ ), 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 oftast fyrir af MPR+R eða MPR+p en MPp+p voru: daufkyrningafæð (83,3%), blóðleysi (70,7%), blóðflagnafæð (70,0%), hvítfrumnafæð (38,8%), hægðatregða (34,0%), niðurgangur (33,3%), útbrot (28,9%), hiti (27,0%), útlímabjúgur (25,0%), hósti (24,0%), minnkuð matarlyst (23,7%) og þröttleysi (22,0%),

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

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

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

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

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

*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 fram á fyrstu 16 vikum meðferðar með lenalídómíði.

Alvarlegar aukaverkanir eru m.a.:

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

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

### Klofasmafrumueitilæxli

Heildarupplýsingar um öryggi notkunar lenalídómíðs hjá sjúklingum með klofasmafrumueitilæxli 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 oftast í rannsókn MCL-002 (með að minnsta kosti 2% mismun) í lenalídómíð arminum en í samanburðarminum voru:

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

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

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

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

### Eitilbúaeitilæxli

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

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

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

Þær aukaverkanirnar sem sáust oftast í lenalídómíð/rituximab arminum en lyfleysu/rituximab arminum í NHL-007 rannsókninni (með að minnsta kosti 2% 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 ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); örsjaldan ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

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

Tafla með samantekt á einlyfjameðferð við mergæxli

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

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

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

Flokkun eftir líffærum/Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Lifur og gall	<u>Mjög algengar</u> Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa	<u>Algengar</u> Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Húð og undirhúð	<u>Mjög algengar</u> Útbrot, húðþurrkur	<u>Algengar</u> Útbrot, kláði
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakippir  <u>Algengar</u> Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, þróttleysi, hiti	<u>Algengar</u> Þreyta, þróttleysi

<sup>◊</sup> 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 aukaverkunar

<sup>a</sup> Samsetta hugtakið „lungnabólga“ á við um eftirfarandi kjörheiti (preferred terms, PT): Berkjulungnabólga, blaðlungnabólga, *Pneumocystis jiroveci* lungnabólga, lungnabólga, klebsíellulungnabólga, legiónellulungnabólga, berfrymingalungnabólga, lungnahnettulungnabólga, keðjuhnettulungnabólga, veirulungnabólga, lungnasjúkdómur, lungnabólga

<sup>b</sup> Samsetta hugtakið „sýklasótt“ á við um eftirfarandi kjörheiti: bakteríusýklasótt, lungnahnettusýklasótt, blóðsýkingarlost, klasahnettusýklasótt

<sup>c</sup> Samsetta hugtakið „útlægur taugakvilli“ á við um eftirfarandi kjörheiti: Útlægur hreyfitaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, fjöltaugakvilli.

<sup>d</sup> Samsetta hugtakið „segamyndun í djúpbláæðum“ á við um eftirfarandi kjörheiti: Segamyndun í djúpbláæðum, segamyndun, segamyndun í bláæðum

#### Tafla með samantekt á samsettri meðferð við mergæxli

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

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

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

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<u>Sjaldgæfar</u> Grunnfrumukrabbamein <sup>^,◊</sup> , þekjufrumuhúðkrabbamein <sup>^,◊,*</sup>	<u>Algengar</u> Brátt kyrningahvítblæði <sup>◊</sup> , heilkenni mergmisþroska <sup>◊</sup> , flöguþekjukrabbamein í húð <sup>^,◊,**</sup>  <u>Sjaldgæfar</u> Brátt T-frumuhvítblæði <sup>◊</sup> , grunnfrumukrabbamein <sup>^,◊</sup> , æxlislýsuheilkenni
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð <sup>^,◊,◊◊</sup> , blóðflagnafæð <sup>^,◊,◊◊</sup> , blóðleysi <sup>◊</sup> , blæðingasjúkdómur <sup>^</sup> , hvítfrumnafæð, eítílfrumnafæð  <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita <sup>^,◊</sup> , blóðfrumnafæð <sup>◊</sup>  <u>Sjaldgæfar</u> Blóðlýsa, sjálfsofnæmisblóðlýsublóðleysi, blóðlýsublóðleysi	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð <sup>^,◊,◊◊</sup> , blóðflagnafæð <sup>^,◊,◊◊</sup> , blóðleysi <sup>◊</sup> , hvítfrumnafæð, eítílfrumnafæð  <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita <sup>^,◊</sup> , blóðfrumnafæð <sup>◊</sup> , blóðlýsublóðleysi  <u>Sjaldgæfar</u> Ofstorknun blóðs, blóðstorkukvillar
Ónæmiskerfi	<u>Sjaldgæfar</u> Ofnæmi <sup>^</sup>	
Innkirtlar	<u>Algengar</u> Vanstarfssemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	<u>Mjög algengar</u> Blóðkalíumlækkun <sup>◊,◊◊</sup> , blóðsykurshækkun, blóðsykurslækkun, blóðkalsíumlækkun <sup>◊</sup> , blóðnatríumlækkun <sup>◊</sup> , vökvaskortur <sup>◊◊</sup> , minnkuð matarlyst <sup>◊◊</sup> , þyngdartap  <u>Algengar</u> Blóðmagnesiumlækkun, þvagsýrudeyri, blóðkalsíumhækkun <sup>+</sup>	<u>Algengar</u> Blóðkalíumlækkun <sup>◊,◊◊</sup> , blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun <sup>◊</sup> , sykursýki <sup>◊</sup> , blóðfosfatlækkun, blóðnatríumlækkun <sup>◊</sup> , þvagsýrudreyri, þvagsýrugigt, vökvaskortur <sup>◊◊</sup> , minnkuð matarlyst <sup>◊◊</sup> , þyngdartap
Geðræn vandamál	<u>Mjög algengar</u> Þunglyndi, svefnleysi  <u>Sjaldgæfar</u> Minnkuð kynhvöt	<u>Algengar</u> Þunglyndi, svefnleysi

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>Taugakerfi</b>	<u>Mjög algengar</u> Úttaugakvillar <sup>00</sup> , náladofi, sundl <sup>00</sup> , skjálfti, bragðskynstruflanir, höfuðverkur  <u>Algengar</u> Hreyfiglöp, skert jafnvægisskyn, yfirlið <sup>00</sup> , taugaverkir, tilfinningartruflun	<u>Mjög algengar</u> Úttaugakvillar <sup>00</sup>  <u>Algengar</u> Heilaslag <sup>0</sup> , sundl <sup>00</sup> , yfirlið <sup>00</sup> , taugaverkir  <u>Sjaldgæfar</u> Blæðing innan höfuðkúpu <sup>^</sup> , tímabundin blóðþurrð í heila (TIA), blóðþurrð í heila
<b>Augu</b>	<u>Mjög algengar</u> Ský á augasteini, þokusýn  <u>Algengar</u> Minnkuð sjónskerpa	<u>Algengar</u> Ský á augasteini  <u>Sjaldgæfar</u> Blinda
<b>Eyru og vöfundarhús</b>	<u>Algengar</u> Heyrnarleysi (þ.m.t. heyrnarskerðing), eyrnasuð	
<b>Hjarta</b>	<u>Algengar</u> Gáttatíf <sup>0,00</sup> , hægtaktur  <u>Sjaldgæfar</u> Hjartsláttaróregla, QT lenging, gáttaflökt, aukaslög frá sleglum	<u>Algengar</u> Hjartadrep (þ.m.t. brátt) <sup>^,0</sup> , gáttatíf <sup>0,00</sup> , hjartabilun <sup>0</sup> , hraðtaktur, hjartabilun <sup>0,00</sup> , blóðþurrð í hjarta <sup>0</sup>
<b>Æðar</b>	<u>Mjög algengar</u> Bláæðasegarek <sup>^</sup> , aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek <sup>^,0,00</sup> , lágþrýstingur <sup>00</sup>  <u>Algengar</u> Hár blóðþrýstingur, flekkblæðingar <sup>^</sup>	<u>Mjög algengar</u> Bláæðasegarek <sup>^</sup> , aðallega segamyndun í djúpbláæðum og lungnasegarek <sup>^,0,00</sup>  <u>Algengar</u> Æðabólga, lágur blóðþrýstingur <sup>00</sup> , hár blóðþrýstingur  <u>Sjaldgæfar</u> Blóðþurrð, blóðþurrð í útlimum, segamyndun í bláæðastokk innan höfuðkúpu
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<u>Mjög algengar</u> Mæði <sup>0,00</sup> , blóðnasir <sup>^</sup> , hósti  <u>Algengar</u> raddtruflun	<u>Algengar</u> Andnauð <sup>0</sup> , mæði <sup>0,00</sup> , takverkur (pleuritic pain) <sup>00</sup> , súrefnisskortur <sup>00</sup>



Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>Meltingarfæri</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Niðurgangur<sup>°,°°</sup>, hægðatregða<sup>°</sup>, kviðverkir<sup>°°</sup>, ógleði, uppköst<sup>°°</sup>, meltingartruflanir, munnþurrkur, bólga í munni</p> <p><u>Algengar</u> Blæðingar í meltingarveg (þ.m.t. blæðing frá endaparmi, blæðing frá gyllinæð, blæðing frá sári í meltingarvegi og blæðing frá tannholdi)<sup>^,°°</sup>, kyngingarerfiðleikar</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Ristilbólga, bólga í digurristli</p>	<p><u>Algengar</u> Blæðingar í meltingarveg<sup>^,°,°°</sup>, teppa í smágirni<sup>°°</sup>, niðurgangur<sup>°°</sup>, hægðatregða<sup>°</sup>, kviðverkir<sup>°°</sup>, ógleði, uppköst<sup>°°</sup></p>
<b>Lifur og gall</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa</p> <p><u>Algengar</u> Lifrarfrumuskaði<sup>°°</sup>, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa<sup>°</sup>, blóðbílirúbínækkun</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lifrabilun<sup>^</sup></p>	<p><u>Algengar</u> Gallteppa<sup>°</sup>, eiturvekanir á lifur, lifrarfrumuskaði<sup>°°</sup>, hækkun alanín amínótransferasa, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa<sup>°</sup></p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lifrabilun<sup>^</sup></p>
<b>Húð og undirhúð</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Útbrot<sup>°°</sup>, kláði</p> <p><u>Algengar</u> Ofsakláði, ofsvitnun, húðþurrkur, oflitun húðar, exem, roði</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lyfjaútbrot með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum<sup>°°</sup>, mislitun húðar, ljósnæmisviðbrögð</p>	<p><u>Algengar</u> Útbrot<sup>°°</sup></p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Lyfjaútbrot með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum<sup>°°</sup></p>
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	<p><u>Mjög algengar</u> Vöðvamáttleysi<sup>°°</sup>, vöðvakippir, beinverkir<sup>°</sup>, verkir og óþægindi í stoðkerfi og stoðvef (þ.m.t. bakverkir<sup>°,°°</sup>), verkir í útlím, vöðvaverkir, liðverkir<sup>°</sup></p> <p><u>Algengar</u> Þroti í liðum</p>	<p><u>Algengar</u> Vöðvamáttleysi<sup>°°</sup>, beinverkir<sup>°</sup>, verkir og óþægindi í stoðkerfi og stoðvef (þ.m.t. bakverkir<sup>°,°°</sup>)</p> <p><u>Sjaldgæfar</u> Þroti í liðum</p>

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
Nýru og þvagfæri	<u>Mjög algengar</u> Nýrnabilun (þ.m.t. bráð) <sup>0,00</sup>  <u>Algengar</u> Blóð í þvagi <sup>^</sup> , þvagteppa, þvagleki  <u>Sjaldgæfar</u> Áunnið Fanconi heilkenni	<u>Sjaldgæfar</u> Drep í nýrnápíplum
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Algengar</u> Ristruflanir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Þreyta <sup>0,00</sup> , bjúgur (þ.m.t. bjúgur á útlimum), hiti <sup>0</sup> , þróttleysi, inflúensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti <sup>00</sup> , hósti, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi, höfuðverkur og skjálfti)  <u>Algengar</u> Brjóstverkur <sup>0,00</sup> , svefnhöfði	<u>Mjög algengar</u> Þreyta <sup>0,00</sup>  <u>Algengar</u> Útlímabjúgur, hiti <sup>0,00</sup> , þróttleysi
Rannsóknaniðurstöður	<u>Mjög algengar</u> Hækkun á alkalískum fosfata í blóði  <u>Algengar</u> Hækkun á C-virku próteini	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	<u>Algengar</u> Byltur, mar <sup>^</sup>	

<sup>00</sup> Aukaverkanir tilkynntar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með NDMM sem höfðu fengið lenalídómíð í samsettri meðferð með bortezómíbi og dexametasóni

<sup>^</sup>sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunar

<sup>0</sup>Aukaverkanir tilkynntar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu lenalídómíð í samsettri meðferð með dexametasóni, eða með melfalani og prednisóni

<sup>+</sup> 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 klofasmafrumueitilæxli 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 snikjudýra	Mjög algengar Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) <sup>◊</sup>	Mjög algengar Lungnabólga <sup>◊</sup>  Algengar Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) <sup>◊</sup> , berkjubólga
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðflagnafæð <sup>^, ◊</sup> , daufkyrningafæð <sup>^, ◊</sup> , hvítfrumnafæð	Mjög algengar Blóðflagnafæð <sup>^, ◊</sup> , daufkyrningafæð <sup>^, ◊</sup> , hvítfrumnafæð  Algengar Daufkyrningafæð með hita <sup>^, ◊</sup>
Innkirtlar	Mjög algengar Vanstarfsemi skjaldkirtils	
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minnkuð matarlyst  Algengar Ofhleðsla járn, þyngdartap	Algengar Blóðsykurshækkun <sup>◊</sup> , minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál		Algengar Skapbreytingar <sup>◊, ~</sup>
Taugakerfi	Mjög algengar Sundl, höfuðverkur  Algengar Náladoði	
Hjarta		Algengar Brátt hjartadrep <sup>^, ◊</sup> , gáttatif <sup>◊</sup> , hjartabilun <sup>◊</sup>
Æðar	Algengar Hár blóðþrýstingur, margúll	Algengar Bláæðasegarek, aðallega segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegarek <sup>^, ◊</sup>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Blóðnasir <sup>^</sup>	
Meltingarfæri	Mjög algengar Niðurgangur <sup>◊</sup> , kviðverkir (þ.m.t. í efri hluta kviðarhols), ógleði, uppköst, hægðatregða  Algengar Munnþurrkur, meltingartruflanir	Algengar Niðurgangur <sup>◊</sup> , ógleði, tannverkur
Lifur og gall	Algengar Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa	Algengar Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Húð og undirhúð	Mjög algengar Útbrot, húðþurrkur, kláði	Algengar Útbrot, kláði

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakippir, verkir í stoðkerfi (þ.m.t. bakverkir <sup>◊</sup> og verkir í útlím), liðverkir, vöðvaverkir	<u>Algengar</u> Bakverkur <sup>◊</sup>
Nýru og þvagfæri		<u>Algengar</u> Nýrnabilun <sup>◊</sup>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, bjúgur á útlímum, inflúensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti, hósti, kokbólga, vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi og höfuðverkur)	<u>Algengar</u> Hiti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		<u>Algengar</u> Byltur

<sup>^</sup> sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverknum

◊ 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  $\geq 5\%$  einstaklinga sem fengu lenalídómíð og að minnsta kosti 2% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og lyfleysu
  - ◊ Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu lenalídómíð og að minnsta kosti 1% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og lyfleysu.
  - ◊ Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu lenalídómíð og að minnsta kosti 1% hlutfallslegur munur á lenalídómíði og lyfleysu
- Annars stigs rannsókn á heilkennum mergmisþroska
  - ◊ Allar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá  $\geq 5\%$  einstaklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði
  - ◊ Allar 3. eða 4. stigs aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði
  - ◊ Allar alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð hjá 1% einstaklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði

**Tafla 4. Aukaverkanir sem skráðar voru í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með klofasmafrumueitilæxli 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	<u>Mjög algengar</u> Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) <sup>◊</sup> , nefkoksbólga, lungnabólga <sup>◊</sup>  <u>Algengar</u> Skútabólga	<u>Algengar</u> Bakteríu-, veiru- og sveppasýkingar (þ.m.t. tækifærissýkingar) <sup>◊</sup> , lungnabólga <sup>◊</sup>
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<u>Algengar</u> Æxlisertingarviðbrögð	<u>Algengar</u> Æxlisertingarviðbrögð, þekjufrumukrabbamein í húð <sup>^,◊</sup> , grunnfrumukrabbamein <sup>^,◊</sup>

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
<b>Blóð og eitlar</b>	<u>Mjög algengar</u> Blóðflagnafæð <sup>^</sup> , daufkyrningafæð <sup>^,◇</sup> , hvítfrumnafæð <sup>◇</sup> , blóðleysi <sup>◇</sup>  <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita <sup>^,◇</sup>	<u>Mjög algengar</u> Blóðflagnafæð <sup>^</sup> , daufkyrningafæð <sup>^,◇</sup> , blóðleysi <sup>◇</sup>  <u>Algengar</u> Daufkyrningafæð með hita <sup>^,◇</sup> , hvítfrumnafæð <sup>◇</sup>
<b>Efnaskipti og næring</b>	<u>Mjög algengar</u> Minnkuð matarlyst, þyngdartap, blóðkalíumlækkun  <u>Algengar</u> Vökvaskortur <sup>◇</sup>	<u>Algengar</u> Vökvaskortur <sup>◇</sup> , blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	<u>Algengar</u> Svefnleysi	
<b>Taugakerfi</b>	<u>Algengar</u> Breytingar á bragðskyni, höfuðverkur, úttaugakvilli	<u>Algengar</u> Úttaugakvilli í skyntaugum, svefnhöfgi
<b>Eyru og völundarhús</b>	<u>Algengar</u> Svimi	
<b>Hjarta</b>		<u>Algengar</u> Hjartadrep (þ.m.t. brátt) <sup>^,◇</sup> , hjartabilun
<b>Æðar</b>	<u>Algengar</u> Lágþrýstingur <sup>◇</sup>	<u>Algengar</u> Segamyndun í djúplægum bláæðum <sup>◇</sup> , lungnasegarek <sup>^,◇</sup> , lágþrýstingur <sup>◇</sup>
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<u>Mjög algengar</u> Mæði <sup>◇</sup>	<u>Algengar</u> Mæði <sup>◇</sup>
<b>Meltingarfæri</b>	<u>Mjög algengar</u> Niðurgangur <sup>◇</sup> , ógleði <sup>◇</sup> , uppköst <sup>◇</sup> , hægðatregða  <u>Algengar</u> Kviðverkir <sup>◇</sup>	<u>Algengar</u> Niðurgangur <sup>◇</sup> , kviðverkir <sup>◇</sup> , hægðatregða
<b>Húð og undirhúð</b>	<u>Mjög algengar</u> Útbrot (þ.m.t. ofnæmishúðbólga), kláði  <u>Algengar</u> Nætursviti, húðþurrkur	<u>Algengar</u> Útbrot
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakippir, bakverkir  <u>Algengar</u> Liðverkir, verkur í útlim, vöðvamáttleysi <sup>◇</sup>	<u>Algengar</u> Bakverkur, vöðvamáttleysi <sup>◇</sup> , liðverkir, verkur í útlim
<b>Nýru og þvaggfæri</b>		<u>Algengar</u> Nýrnabilun <sup>◇</sup>

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3. og 4. stigi/Tíðni
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, þróttleysi <sup>◊</sup> , bjúgur á útlimum, inflúensulíkt heilkenni (þ.m.t. hiti <sup>◊</sup> og hósti)  <u>Algengar</u> <u>Kuldahrollur</u>	<u>Algengar</u> Hiti <sup>◊</sup> , þróttleysi <sup>◊</sup> , þreyta

<sup>^</sup> sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverknum

◊Aukaverkanir skráðar sem alvarlegar í klínískum rannsóknum á klofasmafrumueitilæxli.

Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var fyrir klofasmafrumueitilæxli:

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

*Tafla með samantekt á samsettri meðferð við eitilbúaeitilæxli*

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

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

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	<u>Mjög algengar</u> Sýking í efri öndunarvegum  Algengar Lungnabólga <sup>◊</sup> , inflúensa, berkjubólga, skútabólga, þvagfærasýking	<u>Algengar</u> Lungnabólga <sup>◊</sup> , sýklasótt <sup>◊</sup> , lungnasýking, berkjubólga, maga- og garnabólga, skútabólga, þvagfærasýking, húðbeðsbólga <sup>◊</sup>
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)</b>	<u>Mjög algengar</u> Æxliserting <sup>^</sup>  <u>Algengar</u> Flöguþekjukrabbamein í húð <sup>◊, ^, +</sup>	<u>Algengar</u> Grunnfrumukrabbamein <sup>^, ◊</sup> ,
<b>Blóð og eitlar</b>	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð <sup>^, ◊</sup> , blóðleysi <sup>◊</sup> , blóðflagnafæð <sup>^</sup> , hvítfrumnafæð <sup>**</sup> Eitilfrumnafæð <sup>***</sup>	<u>Mjög algengar</u> Daufkyrningafæð <sup>^, ◊</sup>  <u>Algengar</u> Blóðleysi <sup>◊</sup> , blóðflagnafæð <sup>^</sup> , daufkyrningafæð með hita <sup>◊</sup> , blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð <sup>**</sup> , eitilfrumnafæð <sup>***</sup>

<b>Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti</b>	<b>Allar aukaverkanir/Tíðni</b>	<b>Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni</b>
<b>Efnaskipti og næring</b>	<u>Mjög algengar</u> Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun  <u>Algengar</u> Blóðfosfatlækkun, vökvaskortur	Algengar Vökvaskortur, blóðkalsíumhækkun <sup>◊</sup> , blóðkalíumlækkun, blóðfosfatlækkun, þvagsýrudreyri
<b>Geðræn vandamál</b>	<u>Algengar</u> Þunglyndi, svefnleysi	
<b>Taugakerfi</b>	<u>Mjög algengar</u> Höfuðverkur, sundl  <u>Algengar</u> Úttaugakvilli í skyntaugum, bragðskynstruflanir	<u>Algengar</u> Yfirlið
<b>Hjarta</b>	<u>Sjaldgæfar</u> Hjartsláttartruflanir <sup>◊</sup>	
<b>Æðar</b>	<u>Algengar</u> Lágþrýstingur	<u>Algengar</u> Lungnasegarek <sup>^,◊</sup> Lágþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<u>Mjög algengar</u> Mæði <sup>◊</sup> , hósti  <u>Algengar</u> Verkur í munnkoki, raddtruflun	<u>Algengar</u> Mæði <sup>◊</sup>
<b>Meltingarfæri</b>	<u>Mjög algengar</u> Kviðverkir <sup>◊</sup> , niðurgangur, hægðatregða, ógleði, uppköst, meltingartruflanir  <u>Algengar</u> Verkir í efri hluta kviðarhols, bólga í munni, munnþurrkur	<u>Algengar</u> Kviðverkir <sup>◊</sup> , niðurgangur, hægðatregða, bólga í munni
<b>Húð og undirhúð</b>	<u>Mjög algengar</u> Útbrot*, kláði  <u>Algengar</u> Húðþurrkur, nætursviti, roði	<u>Algengar</u> Útbrot*, kláði
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	<u>Mjög algengar</u> Vöðvakrampar, bakverkir, liðverkir  <u>Algengar</u> Verkir í útlimum, vöðvamáttleysi, verkir í stoðkerfi, vöðvaverkir, verkir í hálsi	<u>Algengar</u> Vöðvamáttleysi, verkir í hálsi
<b>Nýru og þvaggfæri</b>		<u>Sjaldgæfar</u> Bráður nýrnaskaði <sup>◊</sup>

Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<u>Mjög algengar</u> Hiti, þreyta, þróttleysi, bjúgur á útlimum  <u>Algengar</u> Lasleiki, kuldahrollur	<u>Mjög algengar</u> Þreyta, þróttleysi
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	<u>Mjög algengar</u> Hækkun alanín amínótransferasa  <u>Algengar</u> Þyngdartap, hækkun gallrauða í blóði	

^sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunar

Reikniaðferð (algóritmi) sem notuð var fyrir eítibúaeitilæxli:

Þriðja stigs samanburðarrannsókn,

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

Eitilbúaeitilæxli 3. stigs, einarma rannsókn:

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

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

+Á aðeins við um alvarlegar aukaverkanir

\*Útbrot fela í sér kjörheitin útbrot og dröfnuörðubrot

\*\*Hvítfrumnafeð felur í sér kjörheitin hvítfrumnafeð og fækkun hvíttra blóðkorna

\*\*\*Eitilfrumnafeð felur í sér kjörheitin eitilfrumnafeð og fækkun eitilfrumna

*Samantekt á aukaverkunum sem tilkynntar voru eftir markaðssetningu*

Auk ofangreindra aukaverkana sem fram komu í klínísku grunnrannsóknunum 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.-4. stigi/Tíðni
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólgu B veiru (HBV)	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Veirusýkingar, þ.m.t. endurvirkjun herpes zoster veiru og lifrabólgu B veiru (HBV)
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)</b>		<u>Mjög sjaldgæfar</u> Æxlislýsuheilkenni
<b>Blóð og eitlar</b>	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Áunnin dreyrasyki	



Flokkun eftir líffærum / Viðurkennd heiti	Allar aukaverkanir/Tíðni	Aukaverkanir á 3.-4. stigi/Tíðni
<b>Ónæmiskerfi</b>	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðafnæmisviðbrögð^  <u>Tíðni ekki þekkt</u> <u>Höfnun ígræðslu á föstu líffæri</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Bráðafnæmisviðbrögð^
<b>Innkirtlar</b>	<u>Algengar</u> Ofvirkni skjaldkirtils	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	<u>Sjaldgæfar</u> Lungnaháþrýstingur	<u>Mjög sjaldgæfar</u> Lungnaháþrýstingur  <u>Tíðni ekki þekkt</u> Millivefslungnabólga
<b>Meltingarfæri</b>		<u>Tíðni ekki þekkt</u> Brisbólga, rof í meltingarvegi (þ.m.t. rof í ristilpokum, þörmum og ristli)^
<b>Lifur og gall</b>	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Bráð lifrabilun^, eitrunarlifrabólga^, frumueyðandi lifrabólga^, gallteppulifrabólga^, blönduð frumueyðandi/gallteppulifrabólga^	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Bráð lifrabilun^, eitrunarlifrabólga^
<b>Húð og undirhúð</b>		<u>Sjaldgæfar</u> Ofnæmisbjúgur
		<u>Mjög sjaldgæfar</u> Stevens-Johnson heilkenni^, eitrunardreplos húðþekju^
		<u>Tíðni ekki þekkt</u> Hvítornasundrandi æðabólga, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS))^

^ sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Vansköpunarvaldandi áhrif*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Mergæxli: sjúklingar þar sem um að minnsta kosti eina fyrri meðferð 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 samanburðarminum í 2. stigs rannsókninni). Daufkyrningafæð með hita, 3. eða 4. stigs, kom fyrir hjá 6,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lenalídómíði samanborið við 2,4% sjúklinga í samanburðarminum.

#### Sjúklingar með eitilbúaeitilæxli

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

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

#### *Bláæðasegarek*

Aukin hættu 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, 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 endaparmi); nýru og þvágfæri (blóðmiga); áverkar og eitranir (mar) og æðar (flekklæðingar).

#### *Ofnæmisviðbrögð og alvarleg viðbrögð í húð*

Greint hefur verið frá tilfellum um ofnæmisviðbrögð, þ. á m. ofnæmisbjúg, bráðafnæmisviðbrögðum og alvarlegum húðviðbrögðum, þ. á m. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi (toxic epidermal necrolysis) og lyfjaútbrotum 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 talidómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni.

##### *Heilkenni mergmisþroska*

Grunnbreytur þ.m.t. flóknir frumuerfðafæðilegir 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 erfðafæðilegan 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%).

##### *Lifransjúkdómar*

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

##### *Rákvöðvalýsa*

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

##### *Skjaldkirtilssjúkdómar*

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

##### *Æxlisertingarviðbrögð (Tumour flare reaction (TFR)) og æxlislýsuheilkenni*

Í rannsókn MCL-002, fengu um það bil 10% sjúklinga á meðferð með lenalídómíði TFR samanborið við 0% í samanburðarminum. Flest þessara tilvika komu fyrir í 1. lotu, öll voru tengd meðferðinni og flest voru 1. eða 2. stigs. Sjúklingar sem kunna að vera í hættu á að fá æxlisertingarviðbrögð eru þeir sem hafa háan MIPI-stuðul við greiningu eða stór æxli (að minnsta kosti eitt æxli sem er  $\geq 7$  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 samkvæmtmati 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 lenalídómíð/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 lenalídómíð/rituximabi vegna TFR eða æxlislýsuheilkennis.

#### Meltingarfæri

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi meðan á meðferð með lenalídómíð 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 [Viðauka V](#).

### **4.9 Ofskömmtnun**

Það er engin sérstök reynsla af meðhöndlun lenalídómíð ofskömmtnunar hjá sjúklingum, þó svo að í rannsóknnum á skammtasviði fengu sumir sjúklingar allt að 150 mg og í rannsóknnum á stökum skömmtnum fengu sumir sjúklingar allt að 400 mg. Eitiráhrifin er takmörkuðu skammtastærðir í þessum rannsóknnum komu aðallega fram í blóði. Ef ofskömmtnun 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 ubikitínligasa ensímflétu 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 ubikitíntengingar þeirra og meðfylgjandi niðurbrots sem aftur leiðir til beinna eiturvekana á frumum 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 fósturum með CD34+ blóðmyndandi stofnfrumum, og hindrar framleiðslu á for-bólguvaldandi frumuboðum (t.d., TNF- $\alpha$  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 klofasmafrumueitilæxli 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 eitiráhrif 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)
<b>PFS skv. mati rannsakanda</b>		
Miðgildi <sup>a</sup> tíma heildarlifunar, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9; 71,7)	<b>29,4</b> (20,7; 35,5)
HR [95% CI <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,76); < 0,001	
<b>PFS2<sup>e</sup></b>		
Miðgildi <sup>a</sup> PFS2 tíma, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3; 101,8)	<b>52,8</b> (41,3; 64,0)
HR [95% CI <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,78); < 0,001	
<b>Heildarlifun</b>		
Miðgildi <sup>a</sup> tíma heildarlifunar, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8; NE)	<b>84,2</b> (71,0; 102,7)
8-ára lifunarhlutfall, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46; 0,81); < 0,001	
<b>Eftirfylgni</b>		
Miðgildi <sup>f</sup> (lágmarkstími, hámarkstími), mánuðir: allir lifandi sjúklingar	<b>81,9</b> (0,0; 119,8)	<b>81,0</b> (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;

<sup>a</sup> Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

<sup>b</sup> 95% CI fyrir miðgildið.

<sup>c</sup> Byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem ber saman áhættuföll í tengslum við viðkomandi meðferðararma.

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

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

<sup>f</sup> Miðgildi eftirfylgni eftir samgena stofnfrumuígræðslu hjá öllum lifandi sjúklingum.

**Lokadagar 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 eitúráhrif 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 bættu 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, bortezómíð og dexametasón (RVd) arminum fengu 25 mg/dag af lenalídómíði til inntöku á dögum 1-14, 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 rannsókna 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 × 8) (N = 263)	Rd (4 vikna lotur × 6) (N = 260)
PFS (mánuðir) skv. mati IRAC		
Miðgildi <sup>a</sup> PFS tíma, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Heildarlifun (mánuðir)		
Miðgildi <sup>a</sup> OS tíma, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	



	Upphafsmæðferð	
	RVd (3 vikna lotur × 8) (N = 263)	Rd (4 vikna lotur × 6) (N = 260)
<b>Svörun – n (%)</b>		
Heildarsvörun: CR, VGPR, eða PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Eftirfylgni (mánuðir)</b>		
Miðgildi <sup>c</sup> (lág., há.): allir sjúklingar	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

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

<sup>a</sup> Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

<sup>b</sup> Tvíhliða 95% öryggisbil fyrir miðgildi tímalengdar.

<sup>c</sup> Byggt á ólagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem ber saman áhættuföll í tengslum við meðferðarmana (RVd:Rd).

<sup>d</sup> p-gildið er byggt á ólagskiptu „log-rank“ prófi.

<sup>e</sup> Miðgildi eftirfylgni var reiknað frá dagsetningu slembiröðunar.

Lokunardagur gagna = 1. desember 2016.

Uppfærðar niðurstöður um heildarlífur, með lokunardag gagna 1. maí 2018 (miðgildi eftirfylgni 84,2 mánuðir fyrir lifandi þátttakendur) halda áfram að sýna ávinning m.t.t. heildarlífunar 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 ( $\leq 75$  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 segavarnarmæðferð (létt heparín, warfarín, heparín, lágskammta aspirín) meðan á rannsókninni stóð.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókninni var lífun 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. Almennu 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**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS (mánuðir) skv. mati rannsakanda</b>			
Miðgildi <sup>a</sup> PFS tíma, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>			
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		
<b>PFS2<sup>e</sup> (mánuðir)</b>			
Miðgildi <sup>a</sup> PFS2 tíma, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>			
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		
<b>Heildarlífur (OS) (mánuðir)</b>			
Miðgildi <sup>a</sup> tíma heildarlífunar, mánuðir (95% CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-gildi <sup>d</sup>			
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		
<b>Eftirfylgni (mánuðir)</b>			
Miðgildi <sup>f</sup> (lágmarkstími, hámarkstími): allir sjúklingar	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Mergæxli svörun<sup>g</sup> n (%)</b>			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Heildarsvörun: CR, VGPR, eða PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Tímalengd svörunar (mánuðir)<sup>h</sup></b>			
Miðgildi <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimonyeloma 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: lífun án versunar; PR = partial response: hlutasvörun; R = lenalídómíð; Rd = Rd gefið þar til versnun sjúkdóms er skráð; Rd18 = Rd gefið í ≤ 18 lotur; T = talidómíð; VGPR = very good partial response: mjög gott hlutasvar.

<sup>a</sup> Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

<sup>b</sup> 95% CI fyrir miðgildið.

<sup>c</sup> Byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu sem ber saman áhættuföll í tengslum við viðkomandi meðferðararma.

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

<sup>e</sup> Könnunarendapunktur (PFS2).

<sup>f</sup> Miðgildið er tölfæðilega einbreytan án leiðréttingar fyrir skerðingu (e. sensoring).

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

<sup>h</sup> Lokadagur gagna = 24. maí 2013.

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

Öryggi og verkun meðferðar með lenalídómíði var metin í 3. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, 3-arma rannsókn (MM-015) hjá sjúklingum sem voru 65 ára eða eldri og voru með kreatínín í sermi < 2,5 mg/dl. Í rannsókninni var lenalídómíð í samsettri meðferð með melfalani og prednisóni (MPR), með eða án viðhaldsmeðferðar með lenalídómíði fram að sjúkdómsversnun, borið saman við melfalan og prednisón í að hámarki 9 lotur. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 í einn af þremur meðferðarörmum. Sjúklingum var lagskipt við slembiröðun eftir aldrí (≤ 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 lenalídómíði 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 kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. Miðgildi aldurs var 71 ár í MPR+R og MPR+p örmunum og 72 ár í MPp+p arminum.

Í greiningu á PFS, PFS2 og OS miðað við stöðuna eins og hún var í apríl 2013 þar sem miðgildi tímalengdar eftirfylgni fyrir alla lifandi einstaklinga var 62,4 mánuðir, niðurstöður rannsóknarinnar eru birtar í töflu 10.

**Tafla 10. Samantekt á heildarniðurstöðum um verkun**

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
<b>PFS (mánuðir) skv. mati rannsakenda</b>			
Miðgildi <sup>a</sup> 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		
<b>PFS2 (mánuðir)<sup>a</sup></b>			
Miðgildi <sup>a</sup> 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		
<b>Heildarlífun (OS) (mánuðir)</b>			
Miðgildi <sup>a</sup> tíma heildarlífunar, mánuðir (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
Áhættuhlutfall [95% CI]; p-gildi			
MPR+R samanborið við MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R samanborið við MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p samanborið við MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
<b>Eftirfylgni (mánuðir)</b>			
Miðgildi (lágmark, hámark): allir sjúklingar	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Svörun mergæxlis skv. mati rannsakenda n (%)</b>			
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)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
<b>Tímalengd svörunar mergæxli (CR+PR) – skv. mati rannsækenda (mánuðir)</b>			
Miðgildi <sup>a</sup> (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

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

PD = progressive disease: versnandi sjúkdómur; PR = partial response: hlutasvörun; R = lenalídómíð; SD = stable disease: sjúkdómur í jafnvægi; VGPR = very good partial response: mjög gott hlutasvar.

<sup>a</sup> Miðgildið er byggt á Kaplan-Meier mati.

<sup>□</sup> PFS2 (könnunarendapunktur) var skilgreindur fyrir alla sjúklinga (ITT) sem tíminn frá slembiröðun fram að upphafi 3 valkosta meðferðar við mergæxli (e. antineoplastic 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 heildarlífur 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 samanburðarrannsóknunum 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 meðferðarhópnum 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 leiddu 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 framhaldseftirfyllnigreiningu, 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 framhaldseftirfyllnigreiningunni í rannsóknunum er 164,3 vikur (95% CI: 145,1; 192,6) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með len/dex miðað við 136,4 vikur (95% CI: 113,1; 161,7) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu/dex. Þrátt fyrir að 170 af þeim 351 sjúklingi sem var slembiraðað til að fá lyfleysu/dex fengu lenalídómið eftir sjúkdómsversnun eftir að rannsóknirnar voru afblindaðar, sýndi samanlögð greining á heildarlifun fram á tölfræðilega marktæka bætta lifun með len/dex miðað við lyfleysu/dex ( $HR = 0,833$ , 95% CI = [0,687; 1,009],  $p = 0,045$ ).

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

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

<sup>a</sup> Tvíhliða „log rank“ próf til samanburðar á lifunarkúrfum milli meðferðarhópa

<sup>b</sup> 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 erfðafæðilegra 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	4,6	4,1	0,3	4,1
Miðgildi tímalengdar sem sjúklingur er óháður blóðgjöf	NR <sup>∞</sup>	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 hópnum 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 frumerfðafæðilega 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.

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

Í MDS-003 rannsókninni var það hátt hlutfall sjúklinga með 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 frumufræðileg svörun sást hjá 40,9% einstaklinga og minniháttar frumufræðileg 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.

#### Klofasmafrumueitilæxli

Verkun og öryggi lenalídómíðs var metið hjá sjúklingum með klofasmafrumueitilæxli 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 klofasmafrumueitilæxli og æxli sem hægt var að mæla á tölvusneiðmynd voru teknir inn í rannsóknina.

Sjúklingar þurftu að hafa fengið viðeigandi meðferð áður sem fól í sér að minnsta kosti eina fyrri samsetta krabbameinslyfjameðferð. Einnig þurftu sjúklingarnir að vera óhæfir fyrir öflugra krabbameinslyfjameðferð og/eða ígræðslu á þeim tíma sem þeir voru teknir inn í rannsóknina. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 í lenalídómíðarminn og samanburðarminn. 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 samanburðarmsins. 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**

	<b>Lenalídómíðarmurinn</b> N = 170	<b>Samanburðararmurinn</b> N = 84
<b>PFS</b>		
<b>PFS, miðgildi<sup>a</sup> [95% CI]<sup>b</sup> (vikur)</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Runubundið HR [95% CI]<sup>c</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
<b>Runubundið „log-rank“ próf, p-gildi<sup>c</sup></b>	0,004	
<b>Svörun<sup>a</sup>, n (%)</b>		
<b>Heildarsvörun (CR)</b>	8 (4,7)	0 (0,0)
<b>Hlutasvörun (PR)</b>	60 (35,3)	9 (10,7)
<b>Sjúkdómur í jafnvægi (SD)<sup>b</sup></b>	50 (29,4)	44 (52,4)
<b>Versnandi sjúkdómur (PD)</b>	34 (20,0)	26 (31,0)
<b>Ekki gert/vantar</b>	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
<b>p-gildi<sup>c</sup></b>	< 0,001	
<b>CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
<b>p-gildi<sup>c</sup></b>	0,043	
<b>Tímalengd svörunar, miðgildi<sup>a</sup> [95% CI] (vikur)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Heildarlífur</b>		
<b>HR [95% CI]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62; 1,28]	
<b>„Log-rank“ próf, p-gildi</b>	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 klfasmáfrumueitilæxli; NA = not applicable: á ekki við; ORR = overall response rate: tíðni fullkominnar svörunar; PD = progressive disease: versnandi sjúkdómur; PFS = progression-free survival: lífun án versunar; PR = partial response: hlutasvörun; SCT = stem cell transplantation: stofnfrumuígræðsla; SD: stable disease: stöðugur sjúkdómur; SE = standard error: staðalvilla.

<sup>a</sup> Miðgildi var byggt á KM matinu.

<sup>b</sup> Bilið var reiknað út sem 95% öryggisbil miðað við miðgildi lífunartíma.

<sup>c</sup> Meðaltalið og miðgildið eru einbreytutölfræðigildi án aðlögunar leiðréttingar fyrir aðlögun.

<sup>d</sup> 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 (lítill, miðlungsmikill, og veruleg áhætta).

<sup>e</sup> 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 byggt á mismuninum milli tilvika sem áttu sér stað og tilvika sem búist var við á þeim tíma sem aðalgreiningin fór fram. Runubundna áhættuhlutfallið í tengslum við það og viðkomandi 95% öryggisbil eru sýnd.

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

#### *Eitilbúaeitilæxli*

##### AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Verkun og öryggi lenalídómíðs í samsettri meðferð með rituximabi samanborið við rituximab ásamt lyfleysu var metið hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt hægfara eitilfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð, þ.m.t. eitilbúaeitilæxli, í 3. stigs, fjölsetra, slembiráðaðri, 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 frumuflæðissjarggreiningu eða vefjaefnafræði) samkvæmt mati rannsakandans eða meinafræðings á staðnum, slembiráðað 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/m<sup>2</sup> 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 eitilbúaaexli 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 eitilbúaaexli eru sýndar í töflu 14.

**Tafla 14. Samantekt á niðurstöðum verkunar fyrir eitilbúaaexli – rannsókn CC-5013-NHL-007**

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

<sup>a</sup> Miðgildi mats úr Kaplan-Meier greiningu

<sup>b</sup> Áhættuhlutfall og öryggisbil þess voru áætluð út frá hlutfallslegu ólagskiptu Cox áhættulíkani.

<sup>c</sup> P-gildi úr log-rank prófi.

<sup>d</sup> Auka- og könnunarendapunktur eru ekki  $\alpha$ -stýrðir

<sup>e</sup> Við eftirfylgni sem var að miðgildi 66,14 mánuðir, komu fram 19 dauðsföll í R<sup>2</sup> arminum og 38 dauðsföll í samanburðarminum.

<sup>f</sup> 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/m<sup>2</sup> í hverri viku í lotu 1 (dagur 1, 8, 15 og 22) og á fyrsta degi hvernar 28 daga lotu (lotur 3, 5, 7, 9 og 11) í allt að 12 lotu meðferð. Allir skammtaútreikningar fyrir rituximab voru byggðir á líkamsyfirborði sjúklingsins (BSA) og raunverulegri þyngd.

Upplýsingarnar sem settar eru fram eru byggðar á milligreiningu þar sem lögð er áhersla á einarma innleiðslutímabilið. Ákvarðanir um verkun eru byggðar á heildartíðni svörunar með bestu svörun sem aðalendapunktur með því að nota breytingu á svörunarviðmiðum alþjóðlega 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=187 <sup>a</sup>	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)
<b>Fjöldi svarenda</b>	<b>N=127</b>	<b>N=45</b>	<b>N=82</b>	<b>N=104</b>	<b>N=35</b>	<b>N=69</b>
<b>% þátttakenda með tímalengd svörunar (DoR)<sup>b</sup> ≥ 6 mánuðir (95% CI)<sup>c</sup></b>	<b>93,0 (85,1; 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0; 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9; 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5; 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8; 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0; 97,9)</b>
<b>% þátttakenda með tímalengd svörunar (DoR)<sup>b</sup> ≥ 12 mánuðir (95% CI)<sup>c</sup></b>	<b>79,1 (67,4; 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2; 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5; 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5; 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0; 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8; 91,0)</b>

CI = confidence interval: öryggisbil

<sup>a</sup> Megingreiningarþýði fyrir þessa rannsókn er þýði sem er metanlegt fyrir verkun innleiðslu (induction efficacy evaluable, IEE)

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

<sup>c</sup> Tölfræði fengin með Kaplan-Meier aðferð. 95% CI er byggt á Greenwood formúlu.

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

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu (EMA) hefur veitt sérlyfinu lenalidómíði 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**

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

## Frásog

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

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

Greiningar á lyfjahvörfum hópa benda til þess að frásogshraði eftir inntöku lenalidómíðs sé svipaður hjá sjúklingum með mergæxli, sjúklingum með heilkenni mergmisþroska og sjúklingum með klofasmafrumueitilæxli.

## Dreifing

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

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

*In vitro* rannsóknir benda til þess að lenalidómíð 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 lenalidómíð 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 umbrotar lítið en 82% af skammtinum skiljast út óbreytt í þvagi. Hýdroxýlenalídómíð er 4,59% og N-acetyl-lenalídómíð 1,83% af skammtinum sem skilst út. Úthreinsun lenalídómíðs um nýru er meiri en sem nemur gauksíunarhraða 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, mergmisþroska eða klofasmafrumueitilæxli.

### Eldra fólk

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

### Skert nýrnastarfsemi

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

### Skert lifrarstarfsemi

Greiningar á lyfjahlvörfum hópa tóku til sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi ( $N = 16$ , heildarbilirúbin  $> 1$  til  $\leq 1,5$  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 lyfjahlvörfum hópa benda til þess að líkamsþyngd (33-135 kg), kyn, kynþáttur og tegund illkynja blóðsjúkdóms (mergæxli, mergmisþroska eða klofasmafrumueitilæxli) hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á úthreinsun lenalídómíðs hjá fullorðnum sjúklingum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

Lenalídomíð 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 skammvinnnum breytingum á frumumagni í beinmerg, lítilsháttar skerðingu mergs/hlutfalli rauðkornamyndandi frumna og rýrnun í hóstarkirtli. Væg fækkun hvítra blóðkorna kom fram við 1 mg/kg/dag samsvara um það bil sama skammti hjá mönnum út frá AUC samanburði.

*In vitro* (stökkbreyting í bakteríu, eitelfrumur í mönnum, eitlaæxli í mús, 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 kaninum. 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 mjúkvæg og beinagrind fósturanna komu einnig í ljós við 10 og 20 mg/kg/dag.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis

Forhleypt maísssterkja  
Örkristallaður sellulósi  
Natríumkrosskarmellósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Natríumsterýlfúmarat

#### Hylkið sjálf

#### *Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki og Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki*

Gult járnnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)  
Gelatín  
Indígótín (E132)

#### *Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki*

Gult járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)  
Gelatín

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki

Gult járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Indígótín (E132)

Gelatín

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki

Títantvíoxíð (E171)

Gelatín

Prentblek

Gljálakk

Própýlenglýkól (E1520)

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki

Svart járnoxíð (E172)

Kalíumhýdroxíð

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki

Rautt járnoxíð (E172)

Símetíkón

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymslupól

3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki

Pólývínílkloríð (PVC) / pólýklóróþríflúoretýlen (PCTFE) / álpynnupakkningar sem innihalda 7 hörð hylki.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki, Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki

Pólývínílkloríð (PVC) / pólýklóróþríflúoretýlen (PCTFE) / gataðar álpynnupakkningar fyrir stakskammta sem innihalda 7 × 1 hart hylki.

Pólývínílkloríð (PVC) / pólýklóróþríflúoretýlen (PCTFE) / álpynnupakkningar sem innihalda 21 hart hylki.

Pólývínýlklóríð (PVC) / pólýklóróþríflúoretýlen (PCTFE) / gataðar álþynnupakkningar fyrir stakskammta sem innihalda  $21 \times 1$  hart hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 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 þynnunar 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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

EU/1/20/1490/025  
EU/1/20/1490/026

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 Desember 2020

**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](http://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

### Nafn og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

McDermott Laboratories Ltd trading as Gerard Laboratories, Írland  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Írland

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

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

Nafn og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli með lyfinu.

## 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.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun í síðasta lagi {tímaáætlun sem samþykkt er af CHMP}.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

1. MLH skal ná samkomulagi um nákvæma útfærslu á stýrðu dreifingarkerfi við viðeigandi yfirvöld og þarf að hrinda slíkum áætlunum í framkvæmd í hverju landi til að tryggja eftirfarandi:
  - Áður en lyfinu er ávísað (og þar sem við á, samkvæmt samkomulagi við viðeigandi yfirvöld, fyrir afhendingu) fær allt heilbrigðisstarfsfólk sem ætlar sér að ávísa (og

afhenda) Lenalidomide Mylan pakka með upplýsingum fyrir lækni sem inniheldur eftirfarandi gögn:

- Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Bæklingar með fræðsluefni fyrir sjúklinga
- Sjúklingakort
- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), fylgiseðill og áletranir

2. MLH skal koma á reglum varðandi getnaðarvarnir í hverju aðildarlandi. Reglur varðandi getnaðarvarnir skulu vera samþykktar af viðeigandi yfirvöldum í hverju aðildarlandi og settar fram fyrir markaðssetningu lyfsins.
3. MLH skal samþykkja útfærslu sjúklingakortakerfis í hverju aðildarlandi.

### **Lykilatriði sem þurfa að koma fram**

#### **Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk**

Pakki með fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda eftirfarandi atriði:

- Stutt kynning á lenalídómið og samþykktum ábendingum þess
- Skammtar
- Hámarkstímalengd meðferðar sem ávísað er samkvæmt skammtaáætlunum fyrir samþykktar ábendingar
  - 4 vikur af meðferð fyrir konur á barneignaraldri
  - 12 vikur af meðferð fyrir karlmenn og konur sem eru ekki á barneignaraldri
- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs vegna vansköpunaráhrifa af lenalídómið hjá dýrum og þeirra vansköpunaráhrifa sem búist er við af lenalídómið hjá mönnum, þar með talið samantekt á niðurstöðum rannsóknarinnar CC-5013-TOX-004
- Leiðbeiningar um meðhöndlun Lenalidomide Mylan þynnu eða hylkis fyrir heilbrigðisstarfsmenn og umönnunaraðila
- Skilyrði sem heilbrigðisstarfsmaður þarf að uppfylla hvað varðar ávísun Lenalidomide Mylan
  - Þörf á að veita sjúklingum ítarleg ráð og ráðleggingar
  - Að sjúklingar geti uppfyllt kröfur um örugga notkun Lenalidomide Mylan
  - Þörf á að afhenda sjúklingum viðeigandi bækling með fræðsluefni og sjúklingakort
- Ráð varðandi öryggi sem varða alla sjúklinga
  - Förgun ónotaðra lyfja
  - Sérstakt fyrirkomulag varðandi afhendingu lyfseðils fyrir Lenalidomide Mylan í hverju landi
  - Lýsing á hættu á æxlisertingaviðbrögðum (tumour flare reaction) hjá sjúklingum með klofasmafrumueitilæxli (MCL)
  - Lýsing á hættunni á versnun yfir í brátt kyrningahvítblæði hjá sjúklingum með heilkenni mergmisþroska, þ.m.t. tíðnitölur úr klínískum rannsóknum
  - Lýsing á hættu á öðrum krabbameinum (SPM)
- Lýsing á reglum varðandi getnaðarvarnir og flokkun sjúklings eftir kyni og barneignarmöguleikum
  - Flæðiskema til að koma í gagn við reglum varðandi getnaðarvarnir
  - Skilgreining á konum á barneignaraldri og þeim aðgerðum sem lækni á að grípa til ef um vafa er að ræða
- Ráð varðandi öryggi fyrir konur á barneignaraldri
  - Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
  - Lýsing á reglum varðandi getnaðarvarnir
  - Þörf á viðunandi getnaðarvörnum (jafnvel þó konan hafi ekki blæðingar) og skilgreining á viðunandi getnaðarvörnum
  - Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
    - Ráð varðandi hentug próf
    - Áður en meðferð hefst
    - Meðan á meðferð stendur, byggt á getnaðarvörn
    - Eftir að meðferð lýkur

- Þörf á að hætta notkun Lenalidomide Mylan tafarlaust ef grunur leikur á þungun
- Þörf á að láta lækinn sem hefur umsjón með meðferð vita tafarlaust ef grunur leikur á þungun
- **Ráð varðandi öryggi fyrir karlmenn**
  - Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
  - Þörf á að nota smokka ef maki er þunguð kona eða kona á barneignaraldri sem ekki notar örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
    - Meðan á Lenalidomide Mylan meðferð stendur
    - Í að minnsta kosti 7 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn.
  - Að ef sambýliskona verður þunguð meðan hann tekur Lenalidomide Mylan eða stuttu eftir að hann hættir töku Lenalidomide Mylan á hann að láta lækinn sem hefur umsjón með meðferð vita tafarlaust
- Kröfur ef þungun verður
  - Leiðbeiningar um að hætta notkun Lenalidomide Mylan tafarlaust ef grunur leikur á þungun hjá kvenkyns sjúklingi
  - Þörf á að vísa sjúklingi til læknis sem er sérfræðingur í eða með reynslu í vanskapanafærðum og greiningu þeirra í mat og ráðgjöf
  - Upplýsingar um staðbundinn tengilið er tekur við tilkynningum ef grunur leikur á þungun.
  - Eyðublað til að tilkynna þunganir
- Gátlisti fyrir lækna til að tryggja að sjúklingar fái viðeigandi ráðleggingar varðandi meðferð, getnaðarvarnir og hvernig koma eigi í veg fyrir þungun viðeigandi eftir kynferði og barneignarmöguleikum þeirra við upphaf meðferðar.
- Eyðublað til að tilkynna aukaverkanir

### ***Bæklingar með fræðsluefni fyrir sjúklinga***

Bæklingar með fræðsluefni fyrir sjúklinga skulu vera af 3 gerðum:

- Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri
- Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga sem ekki eru á barneignaraldri
- Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

Allir bæklingar fyrir sjúklinga eiga að innihalda eftirfarandi atriði:

- Að lenalídómíð er vansköpunarvaldur hjá dýrum og búist er við að það sé vansköpunarvaldur hjá mönnum
- Lýsing á sjúklingakorti og nauðsyn þess
- Förgun lyfs sem ekki er lengur þörf fyrir
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga, umönnunaraðila og fjölskyldumeðlimi um meðhöndlun lenalídómíðs
- Landsbundið fyrirkomulag varðandi afhendingu lyfseðils fyrir Lenalidomide Mylan eða annað sérstakt viðeigandi fyrirkomulag
- Að sjúklingurinn eigi ekki að láta neinn annan fá Lenalidomide Mylan
- Að sjúklingur megi ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur (þ.m.t. í meðferðarhléum) og í að minnsta kosti 7 daga eftir að meðferð með Lenalidomide Mylan er hætt
- Að sjúklingur á að láta lækinn vita ef aukaverkanir koma fram

Eftirfarandi upplýsingar eiga einnig að koma fram í viðeigandi bæklingi:

Bæklingur fyrir kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri

- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Lýsing á reglum varðandi getnaðarvarnir
- Þörf á viðunandi getnaðarvörnum og skilgreining á viðunandi getnaðarvörnum
- Fyrirkomulag varðandi þungunarpróf
  - Áður en meðferð hefst
  - Meðan á meðferð stendur, á að minnsta kosti 4 vikna fresti að frátöldum tilvikum um staðfesta ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum
  - Eftir að meðferð lýkur

- Þörf á að hætta notkun Lenalidomide Mylan tafarlaust ef grunur leikur á um þungun
- Þörf á að láta lækinn tafarlaust vita ef grunur leikur á þungun

#### Bæklingur fyrir karlkyns sjúklinga

- Þörf á að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Þörf á að nota smokka ef maki er þunguð kona eða kona á barneignaraldri sem ekki notar örugga getnaðarvörn (jafnvel þó karlmaðurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð)
  - Meðan á Lenalidomide Mylan meðferð stendur
  - Í að minnsta kosti 7 daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn
- Að ef sambýliskona verður þunguð á að láta lækinn sem hefur umsjón með meðferð vita tafarlaust
- Að hann megi ekki gefa sæði eða sæðisfrumur meðan á meðferð stendur (þ.m.t. í meðferðarhléum) og í að minnsta kosti 7 daga eftir að meðferð með Lenalidomide Mylan er hætt.

#### Sjúklingakort

Sjúklingakort á að innihalda eftirfarandi atriði:

- Staðfestingu á að viðeigandi ráðleggingar hafi verið gefnar
- Upplýsingar um barneignarmöguleika
- Dagsetningar og niðurstöður þungunarprófa

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

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

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 2,5 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 hörð hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.



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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/001 7 hylki  
EU/1/20/1490/002 21 hylki  
EU/1/20/1490/003 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/019 7 x 1 hylki 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki

**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**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hylki  
lenalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Til inntöku

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

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/004 21 hylki  
EU/1/20/1490/005 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/020 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki

**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**

Lenalidomide Mylan 5 mg hylki  
lenalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Til inntöku

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

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 7,5 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 hörð hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/006 7 hylki  
EU/1/20/1490/007 21 hylki  
EU/1/20/1490/008 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/021 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki

**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**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hylki  
lenalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Til inntöku



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

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 har hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/009 21 hylki  
EU/1/20/1490/010 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/022 7 hylki  
EU/1/20/1490/023 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki

**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**

Lenalidomide Mylan 10 mg hylki  
lenalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Til inntöku

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/011 21 hylki  
EU/1/20/1490/012 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/024 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki

**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**

Lenalidomide Mylan 15 mg hylki  
lenalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Til inntöku

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

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 20 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 hörð hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/013 7 hylki  
EU/1/20/1490/014 21 hylki  
EU/1/20/1490/015 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/025 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki

**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**

Lenalidomide Mylan 20 mg hylki  
lenalídómíð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Til inntöku

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

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki  
lenalídómíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

7 hörð hylki

7 x 1 hart hylki

21 hart hylki

21 x 1 hart hylki

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

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

VARNAÐARORÐ: Hætta á alvarlegum fæðingargöllum. Notið ekki á meðgöngu eða við brjóstagið. Fylgja verður skilyrðum áætlunar um getnaðarvarnir fyrir notkun Lenalidomide Mylan.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1490/016 7 hylki  
EU/1/20/1490/017 21 hylki  
EU/1/20/1490/018 21 x 1 hylki (stakskammtur)  
EU/1/20/1490/026 7 x 1 hylki (stakskammtur)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

<b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR</b>
--

<b>1. HEITI LYFS</b>
----------------------

Lenalidomide Mylan 25 mg hylki  
lenalídómíð

<b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b>
----------------------------------

Mylan Ireland Limited

<b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b>
-------------------------------

EXP

<b>4. LOTUNÚMER</b>
---------------------

Lot

<b>5. ANNAD</b>
-----------------

Til inntöku

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki**  
**Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki**  
**Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki**  
**Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki**  
**Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki**  
**Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki**  
**Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki**

lenalídómíð

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- 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.
- Látið lækinn 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 Lenalidomide Mylan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lenalidomide Mylan
3. Hvernig nota á Lenalidomide Mylan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lenalidomide Mylan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Lenalidomide Mylan og við hverju það er notað**

Lenalidomide Mylan inniheldur virka efnið „lenalídómíð“. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem geta haft áhrif á hvernig ónæmiskerfi líkamans starfar.

Lenalidomide Mylan er notað hjá fullorðnum við:

- mergæxli
- heilkenni mergmisþroska
- klofasmafrumueitilæxli
- 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

Lenalidomide Mylan 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

Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan eitt sér.

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

### Mergæxli – hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður

Lenalidomide Mylan er tekið ásamt bólgueyðandi lyfi sem nefnist „dexametasón“.

Lenalidomide Mylan 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 ýmskonar einkenni þ.m.t. fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), þörf fyrir blóðgjöf og hættu á sýkingum.

Lenalidomide Mylan 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 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 hafa verið notaðar áður henta ekki eða hafa ekki nægilega verkun.

Lenalidomide Mylan 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 stjórnlæst og safnast fyrir í eitilvef, beinmerg og blóði.

Lenalidomide Mylan 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.

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

## Verkun Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan

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

### Ekki má nota Lenalidomide Mylan

- ef þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð, **þar sem búist er við að Lenalidomide Mylan skaði ófætt barn** (sjá kafla 2, „Meðganga, brjóstagið 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 brjóstagið og getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla“). Ef þú getur orðið þunguð mun lækinn 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 lenalídomíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins sem skráð eru í kafla 6. Leitaðu ráða hjá lækni þínu ef þú heldur að þú sért með ofnæmi.

Ekki taka Lenalidomide Mylan ef eitthvað af þessu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá lækni þínu.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

**Leitið ráða hjá lækni þínu, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Lenalidomide Mylan 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 einhverju einkennum sýkingar, svo sem hósta eða hita
- þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið veirusýkingu, einkum: lifrabólgu B, hlaupabóluristilveirusýkingu eða HIV sýkingu. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn. Meðferð með Lenalidomide Mylan 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 lifrabólgu B sýkingu
- þú ert með nýrnavandamál – læknirinn gæti aðlagð skammtinn af Lenalidomide Mylan
- þú hefur fengið hjartaáfall, blóðtappa, eða ef þú reykir, ert með háan blóðþrýsting eða há kólesteról gildi
- þú hefur sýnt ofnæmisviðbrögð meðan þú varst á meðferð með talídomíði (annað lyf notað til meðferðar á mergæxli) svo sem útbrot, kláða, þrota, sundl eða öndunarerfiðleika
- þú hefur áður fengið samsetningu af einhverjum eftirfarandi einkennum: útbreidd útbrot, rauða húð, háan hita, flensulík einkenni, hækkuð lifrarendim, 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 lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en meðferð hefst ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Segðu lækni þínu 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, minnistrúflun eða ringlun. Þetta geta allt verið einkenni alvarlegs og hugsanlega lífshættulegs sjúkdóms í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Segðu læknum frá því ef þú hefur haft þessi einkenni áður en meðferð með lenalídómíði hófst og þú finnur fyrir einhverjum breytingum á þeim.

- færð mæði, þreytu, sundl, verk fyrir brjósti, hraðan hjartslátt, þrota á fótleggjum eða ökkum. Þetta geta verið einkenni alvarlegs ástands sem nefnist lungnaháþrýstingur (sjá kafla 4).

### **Blóðrannsóknir og læknisskoðanir**

Fyrir og meðan á meðferð með Lenalidomide Mylan stendur munt þú fara reglulega í blóðprufur. Það er vegna þess að Lenalidomide Mylan getur valdið fækkun þeirra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum (hvítu 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 Lenalidomide Mylan

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 lenalídómíð hefur á líkurnar á því að þú fái brátt kyrningahvítblæði. Læknirinn gæti því gert rannsóknir til að greina einkenni sem gætu sagt betur til um líkurnar á því að þú fái brátt kyrningahvítblæði meðan á meðferð þinni með Lenalidomide Mylan stendur.

### Sjúklingar með klofasmafrumueitilæxli sem nota Lenalidomide Mylan

Læknirinn mun biðja þig um að fara í blóðprufu:

- fyrir meðferð
- vikulega fyrstu 8 vikur (2 lotur) meðferðar
- síðan aðra hverja viku í 3. og 4. lotu (sjá nánar í kafla 3 „Meðferðarlota“)
- eftir það verður blóðprufa í upphafi hverrar lotu og
- að minnsta kosti mánaðarlega.

### Sjúklingar með eitilbúaeitilæxli sem nota Lenalidomide Mylan

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 „æxlislysuheilkenni“).

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

Læknirinn gæti breytt Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan 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 lækinn rannsaka þig vandlega áður en meðferð er hafin.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Lenalidomide Mylan**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem þú tekur, hefur nýlega tekið eða kannt að taka. Þetta er vegna þess að Lenalidomide Mylan getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Lenalidomide Mylan.

Sérstaklega þarftu að láta lækinn 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, brjóstagið og getnaðarvarnir – upplýsingar fyrir konur og karla**

### **Meðganga**

#### Konur sem taka Lenalidomide Mylan

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

#### Karlmenn sem taka Lenalidomide Mylan

- Ef maki þinn verður þungaður meðan þú tekur Lenalidomide Mylan átt þú að láta lækinn strax vita. Mælt er með því að maki þinn leiti lækisfræðilegrar ráðgjafar.
- Þú verður líka að nota öruggar getnaðarvarnir (sjá „Getnaðarvarnir“).

### **Brjóstagið**

Þú mátt ekki gefa barni brjóst meðan þú tekur Lenalidomide Mylan, þar sem ekki er vitað hvort Lenalidomide Mylan berst í brjóstamjól.

### **Getnaðarvarnir**

#### Konur sem taka Lenalidomide Mylan

Spurðu lækinn 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 vikum eftir að meðferð er hætt. Læknirinn mun veita þér ráðleggingar um viðeigandi getnaðarvarnir.

### Karlmenn sem taka Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan.

### **Lenalidomide Mylan inniheldur natríum**

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

## **3. Hvernig nota á Lenalidomide Mylan**

Meðferð með Lenalidomide Mylan skal veitt af heilbrigðisstarfsfólki með reynslu af meðferð mergæxla, heilkenni mergmisþroska, klofasmafrumueitilæxli eða eitilbúaeitilæxli.

- Þegar Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan og við hverju það er notað“).
- Þegar Lenalidomide Mylan er notað við meðferð gegn mergæxli hjá sjúklingum sem hafa gengist undir beinmergsígræðslu eða við meðferð sjúklinga með heilkenni mergmisþroska og klofasmafrumueitilæxli, er það notað eitt sér.
- Þegar Lenalidomide Mylan er notað við meðferð gegn eitilbúaeitilæxli er það notað ásamt öðru lyfi sem kallast „rituximab“.

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

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

### **Meðferðarlota**

Lenalidomide Mylan 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**

Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan á að taka**

Áður en meðferð hefst mun læknirinn segja þér:

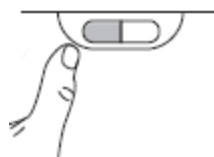
- Hve mikið Lenalidomide Mylan þú átt að taka.
- Hve mikið af hinum lyfjunum þú átt að taka í samsettri meðferð með Lenalidomide Mylan, ef einhver.
- Á hvaða dögum meðferðarlotunnar þú átt að taka hvert lyf.

### Hvernig og hvenær á að taka Lenalidomide Mylan

- Gleypu hylkin heil, helst með vatni.
- Ekki brjóta, opna eða tyggja hylkin. Komist duft úr brotnu Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan á um það bil sama tíma á þeim dögum sem á að taka það.

### Lyfið tekið

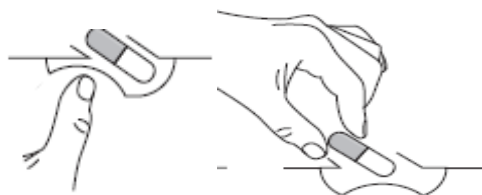
Til að taka hylkið úr þynnupakkningunni:



- 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 Lenalidomide Mylan

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

### Ef tekinn er stærri skammtur af Lenalidomide Mylan en mælt er fyrir um

Ef stærri skammtur af Lenalidomide Mylan en var ávísað er tekinn, látið lækinn vita strax.

### Ef gleymist að taka Lenalidomide Mylan

Ef gleymist að taka Lenalidomide Mylan 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 Lenalidomide Mylan valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hættu að taka Lenalidomide Mylan 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 bráðafnæmisviðbrögð.
- 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 (eósíníklafjöld), stækkaðir eitlar og einkenni frá öðrum líffærum (lyfjaútbrot 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.

Lenalidomide Mylan getur dregið úr fjölda hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingum og einnig blóðkorna sem stuðla að blóðstorknun (blóðflögur) sem getur valdið blæðingarkvillum eins og blóðnösom og marblettum. Lenalidomide Mylan 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 hættu sé aukin við meðferð með Lenalidomide Mylan. Því á læknirinn að meta vandlega ávinning og áhættu af meðferð með Lenalidomide Mylan þegar hann ávísar lyfinu fyrir þig.

**Mjög algengar** (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 öndunarveggar
- Mæði
- Þokusýn
- Ský á augasteini (drer)

- Nýrnnavandamál sem fela í sér að nýrun virka ekki sem skyldi eða geta ekki viðhaldið eðlilegri virkni
- Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
- Hækkunir 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** (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 dökkar, 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 stinngu 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
- Gallflæði frá lifur hægist eða stöðvast
- Lítið fosfat eða magnesíum í blóði
- Talerfiðleikar
- Lifrarskemmd
- Skert jafnvægissskyn, 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** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Blæðing innan höfuðkúpu
- Blóðrásartruflanir
- Hækkaður blóðþrýstingur í æðunum sem flytja blóð til lungnanna (lungnaháþrýstingur)
- 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 (lifrabílu).
- 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 nýrnápíplum)
- 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, hækkan kalíums, fosfórs og þvagsýru og kalsíumlækkun. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi og hjartslætti, valdið krömpum og jafnvel dauða.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi 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 lenalidomide 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 (hvítornasundrandi æðabólga).
- Niðurbrot magaveggjarins eða þarmaveggjarins. Þetta getur leitt til mjög alvarlegrar sýkingar. Láttu lækinn 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 lifrabólgu 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 lækinn, 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 [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Lenalidomide Mylan

- 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.
- Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

- Ekki nota lyfið ef pakkningar eru skemmdar eða merki eru um að átt hafi verið við þær.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Spurðu lyfjafræðing hvernig farga skuli lyfjum sem þú ert hætt(ur) að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Innihald pakkninga og aðrar upplýsingar

### Lenalidomide Mylan inniheldur

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 2,5 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: gelatín, titantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og indígótín (E132).
  - prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 5 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða og natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: titantvíoxíð (E171), gelatín.
  - prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 7,5 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða og natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: gult járnnoxíð (E172), titantvíoxíð (E171), gelatín.
  - prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), svart járnnoxíð (E172) og kalíumhýdroxíð.

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 10 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða og natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: gult járnnoxíð (E172), titantvíoxíð (E171), gelatín, indígókarmín (E132)
  - prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), svart járnnoxíð (E172) og kalíumhýdroxíð.

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 15 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: titantvíoxíð (E171), gelatín.
  - prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), rautt járnnoxíð (E172) og símetíkón.

Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 20 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: gult járnnoxíð (E172), titantvíoxíð (E171), indígótín (E132), gelatín.



- prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), rautt járnóxið (E172) og símetíkón.

Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki:

- Virka innihaldsefnið er lenalídómíð. Hvert hylki inniheldur 25 mg af lenalídómíði.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - innihald hylkis: forhleypt maísssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumkrosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumsterýlfúmarat.
  - hylkið sjálft: titantvíoxíð (E171), gelatín.
  - prentblek: gljálakk, própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð og svart járnóxið (E172).

### Lýsing á útliti Lenalidomide Mylan og pakkningastærðir

Lenalidomide Mylan 2,5 mg hörð hylki eru græn og hvít hylki, stærð 4, 14 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 2.5“.

Lenalidomide Mylan 5 mg hörð hylki eru hvít hylki, stærð 2, 18 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 5“.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg hörð hylki eru ljósgrá og hvít hylki, stærð 2, 18 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 7.5“.

Lenalidomide Mylan 10 mg hörð hylki eru græn og ljósgrá hylki, stærð 0, 22 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 10“.

Lenalidomide Mylan 15 mg hörð hylki eru hvít hylki, stærð 0, 22 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 15“.

Lenalidomide Mylan 20 mg hörð hylki eru græn og hvít hylki, stærð 0, 22 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 20“.

Lenalidomide Mylan 25 mg hörð hylki eru hvít hylki, stærð 0, 22 mm, með áletruninni „MYLAN/LL 25“.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg og 25 mg hörð hylki fást í þynnupakkningum sem innihalda 7 hörð hylki.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg og 25 mg hörð hylki fást í þynnupakkningum sem innihalda 21 hart hylki og götuðum þynnupakkningum sem innihalda 7 x 1 eða 21 x 1 hart hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Írland.

### Framleiðandi

McDermott Laboratories Ltd trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írland

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatis CZ.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: + 46 (0)8630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.

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

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