

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REVLİMİD 5 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 5 mg lenalidomid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz anhidr	147.0 mg
Kroskarmeloz sodyum	6.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Üzerinde "REV 5 mg" bulunan beyaz kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Multipl Miyelom

REVLİMİD, deksametazonla kombine olarak aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

1. Daha önce en az bir antimiyeleom kemoterapi rejimi ile (tek başına steroid içeren tedavi rejimleri hariç) yeterli doz ve sürede (≥ 2 kür) tedavi edilmiş dirençli veya nüks multipl miyelom
2. Kök hücre nakli sonrası dirençli veya nüks eden multipl miyelom.

Miyelodisplastik Sendrom

REVLİMİD, tek başına veya başka sitogenetik anomalilerle birlikte 5q delesyonu saptanan IPSS'ye göre düşük veya orta-1 riskli, transfüzyona bağımlı anemisi bulunan miyelodisplastik sendromlu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REVLİMİD tedavisi, anti-kanser tedavilerinin uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından denetlenmelidir.

Multipl Miyelom

Önerilen doz

Lenalidomidin önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük döngüler (siklus) halinde 1-21 arası günlerde, günde bir defa, ağızdan 25 mg'dır. Önerilen deksametazon dozu, tedavinin ilk 4 siklusu için 28 günlük her bir siklusun 1-4, 9-12, 17-20 arası günlerinde günde bir defa ağızdan 40 mg ve

ardından her 28 günde bir 1-4 arası günlerde, günde bir defa, ağızdan 40 mg'dır. Klinik veya laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya değiştirilebilir (bakınız bölüm 4.4). İlacı reçete eden doktor, hastanın koşullarını ve hastalık durumunu göz önünde bulundurarak, deksametazonun hangi dozunun kullanılacağını dikkatli bir şekilde değerlendirmelidir.

Eğer mutlak nötrofil sayısı (MNS) $< 1.0 \times 10^9/L$, ve/veya trombosit sayısı $< 75 \times 10^9/L$ veya, plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak, trombosit sayısı $< 30 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır.

Tedavi sırasında ve tedaviye yeniden başlanması için önerilen doz ayarlamaları

Aşağıda özetlendiği şekilde doz ayarlaması, 3. veya 4. derece nötropeni, veya 3. veya 4. derece trombositopeni veya lenalidomide bağlı 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi düzeltmek için önerilir.

- Doz azaltma basamakları:

Başlangıç dozu	25 mg
Doz düzeyi 1	15 mg
Doz düzeyi 2	10 mg
Doz düzeyi 3	5 mg

- Trombosit sayıları

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
$< 30 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü ilk anda	Lenalidomid tedavisine ara verilir.
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	Doz düzeyi 1'den lenalidomide tekrar başlanır.
Takip eden $30 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	Lenalidomid tedavisine ara verilir.
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	Günde bir defa, bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid tekrar başlanır (Doz düzeyi 2 veya 3). Günde 5 mg'ın altında doz alınmaz.

- Mutlak nötrofil sayısı (MNS)

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli
$< 0.5 \times 10^9/L$ 'ye düştüğü ilk anda	Lenalidomid tedavisine ara verilir.
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	Günde bir defa başlangıç dozundan tedaviye tekrar başlanır.
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye dönerse ve nötropeni dışındaki doza bağlı diğer hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde	Günde bir defa Doz düzeyi 1'den lenalidomid tekrar başlanır.
Takip eden $< 0.5 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	Lenalidomid tedavisine ara verilir.
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	Günde bir defa, bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid tekrar başlanır (Doz düzeyi 1, 2 veya 3). Günde 5 mg'ın altında doz alınmaz.

Nötropeni durumunda, doktor hastanın tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanımını göz önünde bulundurmalıdır.

Miyelodisplastik Sendrom

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $< 0.5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 25 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

Lenalidomidin önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük döngüler (siklus) halinde 1-21 arası günlerde, günde bir defa, ağızdan 10 mg'dır. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya değiştirilebilir (bakınız bölüm 4.4).

Tedavi sırasında ve tedaviye yeniden başlanması için önerilen doz ayarlamaları

Aşağıda özetlendiği şekilde doz ayarlaması, 3. veya 4. derece nötropeni veya 3. veya 4. derece trombositopeni veya lenalidomide bağlı 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi düzeltmek için önerilir.

- Doz azaltma basamakları:

Başlangıç Dozu	Her 28 günlük döngünün 1-21 arası günlerinde; günde 1 defa 10 mg
Doz düzeyi 1	Her 28 günlük döngünün 1-28 arası günlerinde; günde 1 defa 5.0 mg
Doz düzeyi 2	Gün aşırı 5.0 mg
Doz düzeyi 3	Haftada iki defa 5.0 mg

Başlangıçta 10 mg doz uygulanan ve trombositopeni ya da nötropeni gözlenen hastalar için:

- Trombosit sayıları

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
$< 25 \times 10^9/L$ 'ye düşer ise	Lenalidomid tedavisine ara verilir.
≥ 7 gün boyunca en az 2 ölçümde $\geq 25 \times 10^9/L - < 50 \times 10^9/L$ 'ye döner ise ya da herhangi bir zamanda trombosit sayısı tekrar $\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye yükselir ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid tekrar başlanır (Doz düzeyi 1, 2 veya 3).

- Mutlak nötrofil sayısı (MNS)

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli
$< 0.5 \times 10^9/L$ 'ye düşer ise	Lenalidomid tedavisine ara verilir.
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid tekrar başlanır (Doz düzeyi 1, 2 veya 3).

Diğer toksisitelerin görüldüğü hastalarda

Lenalidomide bağlı olduğu düşünülen 3. veya 4. derece diğer toksisitelerde tedavi durdurulur ve hekimin kararına göre toksisite 2. veya daha düşük dereceye döndüğünde bir sonraki düşük doz düzeyinde tedavi yeniden başlatılır.

2. veya 3. derece deri döküntüsü geliştiğinde lenalidomid tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem, 4. derece döküntü, ekzfoliyatif veya büllöz döküntü

durumunda veya Stevens-Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz şüphesi olduğunda lenalidomid tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır.

Uygulama şekli:

REVLİMİD kapsül, her günün yaklaşık aynı saatinde alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir.

Kapsüller bir bütün halinde, tercihen suyla birlikte, gıda ile birlikte veya yalnız başına yutulmalıdır.

Eğer unutulmuş dozdan sonra 12 saatten az bir süre geçmişse, hasta dozu alabilir. Eğer bir dozun alınması normal zamanından 12 saatten fazla gecikmişse, hasta bu dozu almamalı; fakat bir sonraki dozu ertesi gün normal zamanında almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Lenalidomid esas olarak böbreklerden atılır. Bu nedenle bu hasta grubunda doza dikkat edilmelidir ve böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta ya da ağır derecede böbrek fonksiyon bozukluğu veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda tedavinin başlangıcında aşağıdaki doz ayarlamaları önerilmektedir:

Böbrek fonksiyonu (Kl _{KR})	Doz ayarlaması	
	Multipl Miyelom	Miyelodisplastik Sendrom (tekrarlanan 28 günlük döngülerin 1-21 arası günlerinde)
Hafif böbrek bozukluğunda Kl _{KR} ≥ 50 mL/dakika	Günde 1 defa 25 mg (tam doz)	Günde 1 defa 10 mg (tam doz)
Orta derecede böbrek bozukluğunda (30 ≤ Kl _{KR} < 50 mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg*	Günde bir defa 5 mg
Ağır derecede böbrek bozukluğunda (Kl _{KR} < 30 mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	Gün aşırı 15 mg**	Gün aşırı 5 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) (Kl _{KR} < 30 mL/dakika, diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.	Haftada 3 defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

* Eğer hasta tedaviye cevap vermiyorsa ve tedaviyi tolere ediyorsa, 2 siklus sonra doz günde bir kez 15 mg'a yükseltilebilir.

** Hasta tedaviyi tolere ediyorsa, doz günde bir defa 10 mg'a çıkartılabilir.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, lenalidomid tedavisine başlandıktan sonraki lenalidomid doz modifikasyonları, yukarıda açıklandığı şekilde hastanın tedaviye olan toleransını temel alarak yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Lenalidomid karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır ve herhangi bir özel

doz önerisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

REVLİMİD'in güvenliliği ve etkililiği 0-17 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşın lenalidomid farmakokinetiği üzerine etkisi çalışılmamıştır. Lenalidomid klinik çalışmalarda 86 yaşına kadar olan multipl miyelomlu hastalarda ve 95 yaşına kadar olan miyelodisplastik sendromlu hastalarda kullanılmıştır (bakınız bölüm 5.1). 65 yaş ve üzeri multipl miyelom hastalarının oranı, lenalidomid/deksametazon ve plasebo/deksametazon grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. Bu hastalarla daha genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemekle birlikte, nispeten yaşlı bireylerde gözlenen daha yüksek eğilim (predispozisyon) göz ardı edilemez. Lenalidomid ile tedavi edilen miyelodisplastik sendrom hastalarında, 65 yaş üzeri hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olasılığı olduğu için doz seçimine dikkat edilmeli ve böbrek fonksiyonunu izlemek için tedbirli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Gebe kadınlar,
- Gebelik önleme programının tüm koşullarına uymadığı takdirde, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bakınız bölüm 4.4 ve 4.6),
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Talidomid ile çapraz alerjiye yol açabilir.

Gebelik uyarısı

Lenalidomid yapısal olarak talidomide benzerdir. Talidomid, insanlarda teratojenik etkisi olduğu bilinen ve yaşamı tehdit edici ciddi doğumsal kusurlara neden olan etkin bir maddedir.

Lenalidomid maymunlarda, talidomid kullanımında tanımlananlara benzer malformasyonları indüklemiştir (bakınız bölüm 4.6 ve 5.3). Eğer gebelik sırasında alınır, lenalidomidin insanlarda teratojenik bir etki göstermesi beklenir.

Çocuk doğurma potansiyeli olmadığını gösteren güvenilir kanıtlara sahip hastaların dışındaki tüm hastalarda, gebelik önleme programı koşullarına mutlaka tam olarak uyulmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler:

Aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmadıkça, erkek hastanın eşinin ya da kadın hastanın çocuk doğurma potansiyelinin olduğu düşünülür:

- Yaş ≥ 50 ve doğal olarak ≥ 1 * yıl amenore durumunda,
- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği,
- Geçirilmiş bilateral salpingo-oofektomi veya histerektomi,
- XY genotipi, Turner sendromu, uterus agenezisi.

* Kanser tedavisini takip eden amenore çocuk doğurma potansiyelini dışlamaz.

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için aşağıdakilerin tümü sağlanmadıkça lenalidomid

kullanımı kontrendikedir:

- Doğmamış çocuk için beklenen teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından 4 hafta sonrasına kadar, etkili bir doğum kontrol yönteminin kesintisiz olarak uygulanması gerektiğini anlaması,
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın amenore olsa bile, etkili doğum kontrolü konusundaki tüm önerileri izlemelidir,
- Etkili doğum kontrol yöntemlerine uyabilme kapasitesinde olması,
- Gebeliğin potansiyel sonuçlarını ve gebelik riski bulunuyorsa hemen doktoruna danışmasının gerekliliği konusunda bilgi verilmesi ve bunu anlaması,
- Negatif bir gebelik testini takiben lenalidomid tedavisine başlaması gerektiğini anlaması,
- Teyit edilmiş tubal sterilizasyon haricinde, her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gerektiğini anlaması ve kabul etmesi,
- Lenalidomid kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını belirtmesi.

Lenalidomid alan erkek hastalar için farmakokinetik veriler, tedavi sırasında lenalidomidin insan semeninde aşırı derecede düşük düzeylerde bulunduğunu ve sağlıklı gönüllülerde, ilaç kesildikten 3 gün sonra insan semeninde tespit edilemediğini göstermiştir (bakınız bölüm 5.2). Önlem olarak, lenalidomid alan tüm erkek hastalar aşağıdaki koşulları sağlamalıdır:

- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda beklenen teratojenik riski anlamalı,
- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanması gerektiğini anlamalıdır.

İlacı reçete eden doktor, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için şunları sağlamalıdır:

- Hastanın Gebelik Önleme Programının koşullarını yeterli derecede anlama kapasitesine sahip olduğundan ve bu koşullara uygun davranacağından emin olması,
- Hastanın önceden bahsedilen bu koşulları onaylamış olması.

Doğum Kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavinin 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi sırasında lenalidomid tedavisinden 4 hafta sonrasına kadar ve doza ara verildiğinde bile; hasta cinsel ilişkiden bütünüyle ve sürekli olarak uzak duracağını her ay taahhüt etmedikçe, etkili bir doğum kontrol yöntemlerinden birini kullanmalıdır. Etkili bir yöntem belirlenmediyse, hasta etkili bir korunmanın başlatılması için uygun şekilde eğitim almış bir sağlık profesyoneline yönlendirilmelidir.

Aşağıdakiler uygun doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:

- İmplant,
- Levonorgestrel salan rahim içi araçlar (RIA),
- Medroksiprogesteron asetat depo,
- Tubal sterilizasyon,
- Sadece vazektomi edilmiş erkek partner ile cinsel ilişki; vazektomi iki negatif semen analiziyle doğrulanmalıdır,
- Sadece progesteron içeren ovülasyon inhibitörü haplar (örneğin, desogestrel).

Lenalidomid ve deksametazon alan multipl miyelomlu hastalarda ve daha düşük düzeyde olmak üzere lenalidomid monoterapisi alan miyelodisplastik sendromlu hastalarda artan venöz tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5). Eğer hasta kombine bir oral kontraseptif kullanıyorsa, yukarıda listelenen etkili yöntemlerden birine geçmelidir. Venöz tromboembolizm riski kombine oral kontrasepsiyonun kesilmesi sonrası 4-6 hafta boyunca sürer. Deksametazon ile birlikte kullanılması kontraseptif steroidlerin etkililiğini azaltabilir (bakınız bölüm 4.5).

İmplantlar ve levonorgestrel salan rahim içi sistemler, düzensiz vajinal kanama ve yerleştirme anında artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Özellikle nötropeni hastalarda profilaktik antibiyotiklerin kullanılması düşünülmelidir.

Bakır salan rahim içi aletler, yerleştirme sırasında olası enfeksiyon riski ve nötropeni veya trombositopenili hastaları tehlikeye sokabilecek menstrüel kan kaybı nedeniyle genellikle önerilmez.

Gebelik testleri

Yerel uygulamaya göre, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için minimum 25 mIU/mL hassasiyetli tıbbi olarak denetlenmiş gebelik testleri aşağıda belirtildiği şekilde uygulanmalıdır. Bu gereklilik, bütünüyle ve sürekli olarak cinsel ilişkiden uzak duracağını taahhüt eden çocuk doğurma potansiyelindeki kadınları da kapsar. İdeal olarak gebelik testi, reçetenin yazılması ve ilacın verilmesi aynı gün içinde olmalıdır. Çocuk doğurma potansiyelinde olan kadınlara lenalidomid temin edilmesi, reçete tarihinden itibaren 7 gün içinde gerçekleşmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce

Tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, lenalidomid reçetelendiği konsültasyon sırasında uygulanmalı veya en az 4 hafta boyunca etkili bir korunma yöntemi kullanan hastanın reçeteyi yazacak doktoru ziyaret etmesinden önceki 3 gün içinde uygulanmalıdır. Bu test, hasta lenalidomid ile tedaviye başladığında gebelik olmadığını göstermelidir.

İzleme ve tedavinin sona ermesi

Onaylanmış tubal sterilizasyon durumu hariç, tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, tedavinin sona ermesinden sonraki 4 hafta dahil her 4 haftada bir tekrarlanmalıdır. Bu gebelik testleri ilacın reçetelendiği gün veya reçeteyi yazacak doktoru ziyaretten önceki 3 gün içinde uygulanmış olmalıdır.

Erkekler

Lenalidomid tedavi sırasında insan semeninde aşırı derecede düşük düzeylerde bulunmaktadır ve sağlıklı gönüllülerde ilaç kesildikten 3 gün sonra insan semeninde tespit edilememektedir (bakınız bölüm 5.2). Önlem olarak ve böbrek bozukluğu gibi eliminasyon süresinin uzun olduğu özel popülasyonlar göz önünde bulundurularak, lenalidomid alan tüm erkek hastalar, eşlerinin gebe ya da çocuk doğurma potansiyelinin olması ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 1 hafta boyunca prezervatif kullanmalıdır.

Ek önlemler

Hastalar, bu ilacı başka bir kişiye vermemeleri gerektiği ve kullanılmayan kapsüllerin tedavi sonunda eczacılara teslim edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar tedavi boyunca ya da lenalidomidin kesilmesinden 1 hafta sonrasına kadar kan bağışı yapmamalıdır.

Eğitim malzemeleri

Lenalidomidin fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak amacıyla, ruhsat sahibi, lenalidomidin beklenen teratojenisitesi konusundaki uyarıları vurgulamak, tedaviye başlanmadan önce doğum kontrolü konusunda tavsiye sağlamak ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir. Gebelikten korunma programında açıkça belirtildiği gibi, gebelikten korunma için katı önlemler ve beklenen teratojenik risk hakkında hasta için bilgilerin tamamı, çocuk doğurma potansiyelindeki kadınlara ve

uygunsa erkek hastalara doktor tarafından verilmelidir.

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Kardiyovasküler bozukluklar

Miyokart infarktüsü

Lenalidomid alan hastalarda, özellikle bilinen risk faktörü olanlarda, miyokart infarktüsü bildirilmiştir. Bilinen risk faktörleri olan hastalar – önceden geçirilmiş tromboz hali de dahil edilerek - yakından izlenmeli ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin (örn. sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi) minimum düzeye indirilmesi için önlemler alınmalıdır.

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

Multipl miyelom hastalarında, deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu artmış venöz tromboembolizm (başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm) ve arteriyel tromboembolizm (başlıca miyokart infarktüsü ve serebrovasküler olay) riski ile ilişkilendirilmektedir – bakınız bölüm 4.5 ve 4.8.

Miyelodisplastik sendrom hastalarında, lenalidomid monoterapisi ile tedavi de venöz tromboembolizm (başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm) riski ile ilişkilendirilmiştir; fakat bu risk multipl miyelom hastalarına göre daha düşük düzeydedir – bakınız bölüm 4.5 ve 4.8.

Sonuç olarak, tromboembolizm için bilinen risk faktörleri olan hastalar – önceden geçirilmiş tromboz hali de dahil edilerek - yakından izlenmelidir. Değiştirilebilecek tüm risk faktörlerini en aza indirmek üzere gereken yapılmalıdır (örn. sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi). Eşzamanlı eritropoetik ilaç kullanımı veya geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü de bu hastalarda trombotik riski artırabilir. Bu nedenle, eritropoetik ilaçlar veya hormon replasman tedavisi gibi tromboz riskini artırabilen diğer ilaçlar, deksametazon ile birlikte lenalidomid kullanan multipl miyelom hastalarında dikkatle kullanılmalıdır. 12 g/dL üzerindeki hemoglobinin konsantrasyonu eritropoetik ilaçların bırakılmasına neden olmalıdır.

Doktorlara ve hastalara tromboembolizm belirtileri ve semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Hastalara, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kol veya bacakta şişlik gibi semptomların gelişmesi durumunda tıbbi yardım almaları söylenmelidir. Özellikle ilave trombotik risk faktörlerine sahip hastalarda profilaktik antitrombotik ilaçlar önerilmelidir. Bireylerin hastalıklarının altında yatan faktörler dikkatlice değerlendirildikten sonra antitrombotik profilaktik önlem kararı verilmelidir.

Hasta tromboembolik olay yaşarsa, tedavi bırakılmalı ve standart antikoagülasyon tedavisi başlatılmalıdır. Hastanın durumu antikoagülasyon tedavisi ile stabil hale geldiğinde ve tromboembolik olay komplikasyonları kontrol altına alındığında, lenalidomid tedavisi risk yarar değerlendirmesine bağlı olarak orijinal dozda tekrar başlatılabilir. Hasta, lenalidomid tedavisi sırasında antikoagülasyon tedavisine devam etmelidir.

Nötropeni ve trombositopeni

Lenalidomidin en önemli doz sınırlayıcı toksisiteleri, nötropeni ve trombositopenidir. Sitopenileri izlemek amacıyla ayırıcı sayımı içeren beyaz küre sayımını da kapsayan tam kan sayımı, trombosit sayımı, hemoglobinin ve hematokrit değerleri başlangıçta, lenalidomid tedavisinin ilk 8 haftası boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir ölçülmelidir. Doz azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.2). Hekim, nötropeni tespit edildiği durumlarda, tedavide büyüme faktörlerinin kullanılmasını düşünmelidir. Hastalara febril nöbetlerini derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Diğer miyelosupresif ilaçlarla birlikte lenalidomid dikkatle uygulanmalıdır.

- Multipl miyelom

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, multipl miyelom hastalarında daha yüksek 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0.6'ya kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda % 5.1; bakınız bölüm 4.8). 4. derece febril (ateşli) nötropeni atakları seyrek olarak gözlemlenmiştir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0.0'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda % 0.6; bakınız bölüm 4.8).

Multipl miyelom hastalarında deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu daha yüksek 3. derece ve 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki sırasıyla % 2.3% ve % 0.0'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 9.9 ve % 1.4; bakınız bölüm 4.8). Hastalara ve hekimlere peteşi (küçük kırmızı cilt kanamaları) ve epistaksis (burun kanamaları) özellikle kanamaya neden olabilen ilaçların eş zamanlı kullanıldığı durumlar dahil (bakınız Bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar), kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir.

- Miyelodisplastik sendrom

Lenalidomid tedavisi miyelodisplastik sendrom hastalarında, plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda 3. ve 4. derece nötropeni ve trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (bakınız bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Lenalidomid esas olarak böbreklerle atılmaktadır. Bu nedenle doz seçimine dikkat edilmelidir ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda böbrek fonksiyonunun izlemi tavsiye edilmektedir (bakınız bölüm 4.2).

Tiroid fonksiyonu

Hipotiroidizm olguları bildirilmiştir ve tiroid fonksiyonunun izlemi düşünülmelidir.

Periferik nöropati

Lenalidomid, yapısal olarak ağır periferik nöropatiyi uyardığı bilinen talidomide benzerdir. Bu nedenle, uzun süre kullanılmasına bağlı olarak lenalidomidin nörotoksik potansiyeli dışlanamaz.

Tümör lizis sendromu

Lenalidomid anti-neoplastik aktiviteye sahip olduğu için, tümör lizis sendromunun komplikasyonları meydana gelebilir. Tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalar, tedavi öncesinde yüksek tümör yükü bulunan kişilerdir. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve uygun tedbirler alınmalıdır.

Alerjik reaksiyonlar

Alerjik reaksiyon/hipersensitivite reaksiyonlarına ilişkin vakalar bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Daha önce talidomid ile tedavi edilirken alerjik reaksiyon gösteren hastalar, literatürde lenalidomid ve talidomid arasında olası bir çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan yakından takip edilmelidir.

Şiddetli deri reaksiyonları

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir. Eksfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya SJS ya da TEN şüphesi olduğunda lenalidomid kullanımı bırakılmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır. Şiddete bağlı olarak deri reaksiyonlarının diğer formları için lenalidomid tedavisine ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır.

İkinci Primer Maligniteler

Klinik araştırmalarda, lenalidomid/deksametazon ile daha önce tedavi görmüş miyelom hastalarında (100 hasta/yılı başına 3.98) kontrol grubu (100 hasta/yılı başına 1.38) ile karşılaştırıldığında ikinci primer malignitelerde (SPM) artış gözlenmiştir. Non-invaziv ikinci primer malignite, bazal hücreli veya skuamöz hücreli deri kanserlerini içermektedir. İnvaziv ikinci primer malignitelerin çoğu solid tümör maligniteleridir.

Yeni tanı konmuş multipl miyelom klinik araştırmalarında, Revlimid alan hastalarda (%7.0) kontroller (%1.8) ile karşılaştırıldığında 4-kat artmış bir ikinci primer malignite insidansı gözlenmiştir. İnvaziv ikinci primer maligniteler arasında, melfalan ile kombinasyon halinde veya yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT)'nun hemen ardından REVLİMİD alan hastalarda akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve solid tümör vakaları gözlenmiştir. Hastaların OKHT sonrası koşullarda REVLİMİD aldığı klinik araştırmalarda B-hücreli malignite (Hodgkin lenfoma dahil) vakaları gözlenmiştir.

REVLİMİD ile tedaviye başlanmadan önce SPM ortaya çıkma riski dikkate alınmalıdır. Hekimler tedavi öncesinde ve sırasında, standart kanser taramaları kullanarak, hastaları ikinci primer malignite ortaya çıkışı açısından dikkatle değerlendirmeli ve tedaviyi endike olduğu şekilde başlatmalıdırlar.

Karaciğer Bozuklukları

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, ölümle sonuçlanan vakaların da yer aldığı, karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Bildirilen vakalar arasında akut karaciğer yetmezliği, toksik hepatit, sitolitik hepatit, kolestatik hepatit ve karma sitolitik/kolestatik hepatit yer almaktadır. İlacın neden olduğu şiddetli hepatotoksisitenin mekanizmaları halen bilinmemekle birlikte bazı vakalarda önceden mevcut viral karaciğer hastalığı, başlangıçtaki yüksek karaciğer enzimleri ve muhtemel antibiyotik tedavisi risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri yaygın olarak bildirilmiştir. Bu testler genellikle asemptomatik olup tedavi kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Parametreler, başlangıç değerlerine geri döndüğünde daha düşük doz ile tedavi düşünülebilir.

Lenalidomid, böbrekler ile elime olmaktadır. Hematolojik yan etkileri ve hepatotoksisite riskinin artmasına neden olabilecek plazma düzeylerini engellemek amacıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önemlidir. Özellikle eşzamanlı viral karaciğer enfeksiyonu ya da öyküsü olan hastalarda ya da lenalidomid, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla kombine edildiğinde, karaciğer fonksiyonunun takip edilmesi önerilmektedir.

Kullanılmamış kapsüller

Hastalara, bu tıbbi ürünü kesinlikle başka bir kişiye vermemeleri ve varsa, kullanılmamış kapsülleri tedavi sonunda eczacılarına iade etmeleri söylenmelidir.

Laktoz intoleransı

REVLİMİD kapsüller laktoz anhidr ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

REVLİMİD kapsüller kroskarmeloz sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eritropoetik ilaçlar veya hormon replasman tedavisi gibi tromboz riskini artırabilen diğer ilaçlar, deksametazon ile birlikte lenalidomid almakta olan multipl miyelom hastalarında dikkatle kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.4 and 4.8).

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptiflerle hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Lenalidomid bir enzim indükleyicisi değildir. İnsan hepatositleriyle yapılan bir *in vitro* çalışmada lenalidomid, test edilen çeşitli konsantrasyonlarda CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, lenalidomidin tek başına uygulandığı durumlarda, hormonal kontraseptifler dahil olmak üzere ilaçların etkililiğinde azalmaya yol açan indüksiyon beklenmemektedir. Bununla birlikte, deksametazonun zayıf ila orta derecede CYP3A4 indükleyicisi olduğu bilinmektedir ve ayrıca taşıyıcıların yanı sıra diğer enzimleri de etkilemesi olasıdır. Tedavi süresince oral kontraseptiflerin etkililiği azalabilir. Gebeliği önlemek için etkili önlemler alınmalıdır (bakınız bölüm 4.4 ve 4.6).

Varfarin

Çoklu dozlarda 10 mg lenalidomidin birlikte uygulanmasının R- ve S- varfarin tek doz farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır. 25 mg varfarin dozunun birlikte uygulanmasının lenalidomid farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, klinik kullanım sırasında (deksametazon ile birlikte tedavi) bir etkileşim bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Deksametazon zayıf ila orta derecede enzim indükleyicisidir ve varfarin üzerine etkisi bilinmemektedir. Tedavi sırasında varfarin konsantrasyonunun yakın takibi önerilmektedir.

Digoksin

Lenalidomid 10 mg/gün ile birlikte uygulanması, digoksinin (0.5 mg, tek doz) plazma konsantrasyonunu % 14 artırmıştır (% 90 CI (güvenilirlik aralığı); [% 0.52 - % 28.2]). Etkinin tedavi durumunda (daha yüksek lenalidomid dozları ve deksametazon ile birlikte tedavi) farklı olup olmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle, lenalidomid tedavisi sırasında digoksin konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Diğer ilaçlar ile etkileşim

Bir P-gp substratı olan lenalidomidin bilinen P-gp inhibitörleri (siklosporin, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, kinidin, verapamil) ile eşzamanlı uygulanması, lenalidomidin plazma düzeylerini, dolayısıyla da toksisitesini artırabilir. Eğer bu tür bir kombinasyon verilecek ise, çıkabilecek yan etkiler açısından hasta yakından takip edilmelidir.

İnsan *in vitro* metabolizma çalışmalarından elde edilen sonuçlar, lenalidomidin sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmediğini belirtmektedir. Bu bulgular lenalidomidin sitokrom P450 enzimlerini baskılayan ilaçlarla birlikte lenalidomid uygulanmasının insanlarda metabolik ilaç etkileşimleriyle sonuçlanmayacağı olasılığını düşündürmektedir. *In vitro* çalışmalar, lenalidomidin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A üzerine hiçbir baskılayıcı etkisinin bulunmadığını belirtmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyelindeki kadınlar, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Eğer

lenalidomidle tedavi gören kadınlarda gebelik oluşursa, tedavi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve öneriler için teratoloji konusunda tecrübeli veya uzman bir doktora yönlendirilmelidir.

Eğer, lenalidomid alan bir erkek hastanın eşinde gebelik oluşursa, kadın partner değerlendirme ve öneriler için teratoloji konusunda tecrübeli veya uzman bir doktora yönlendirilmelidir.

Lenalidomid tedavi sırasında insan semeninde aşırı derecede düşük düzeylerde bulunmaktadır ve sağlıklı gönüllülerde ilaç kesildikten 3 gün sonra insan semeninde tespit edilememektedir (bakınız bölüm 5.2). Önlem olarak ve böbrek bozukluğu gibi eliminasyon süresinin uzun olduğu özel popülasyonlar göz önünde bulundurularak, lenalidomid alan tüm erkek hastalar, eşlerinin gebe ya da çocuk doğurma potansiyelinin olması ve herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 1 hafta boyunca prezervatif kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Lenalidomid gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

REVLİMİD gebelik döneminde kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Lenalidomid yapısal olarak talidomide benzerdir. Talidomid insanlarda teratojenik olduğu bilinen ve yaşamı tehdit eden ciddi doğum kusurlarına neden olan bir etkin maddedir.

Lenalidomid maymunlarda, talidomid kullanımında tanımlananlara benzer malformasyonları indüklemiştir (bakınız bölüm 5.3). Bu nedenle, lenalidomidin teratojenik etki göstermesi beklenir ve lenalidomid gebelik sırasında kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Lenalidomidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle lenalidomid tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme Yeteneği/Fertilite

Lenalidomid ile hayvanlar üzerinde yapılan fertilite çalışmaları, lenalidomidin fertilite üzerinde herhangi bir parental (anneye ait) toksisite ve herhangi bir yan etki meydana getirmediğini göstermiştir (bakınız bölüm 5.3).

Sıçanlardaki fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında oral yolla uygulanan ve 500 mg/kg'a (vücut yüzey alanına göre 10 mg insan dozunun yaklaşık 500 katı) kadar artırılan lenalidomid genel sağlıkta, erkek veya dişi fertilite parametrelerinde veya erken embriyonik gelişimde herhangi bir advers etkilere neden olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

Lenalidomidin araç ve makine kullanım yeteneği üzerine hafif ya da orta derecede etkisi bulunmaktadır. Lenalidomid kullanımında bitkinlik, baş dönmesi, uyku hali ve bulanık görme bildirilmiştir. Bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkat edilmesi önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Multipl miyelom

İki adet Faz III plasebo-kontrollü çalışmada, multipl miyelomlu 353 hastaya lenalidomid/deksametazon kombinasyonu ve 351 hastaya plasebo/deksametazon kombinasyonu uygulanmıştır.

En şiddetli advers reaksiyonlar şunlardır:

- Venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner emboli) (bakınız bölüm 4.4),
- 4. derece nötropeni (bakınız bölüm 4.4).

Multipl miyelom klinik çalışmalarında (MM-009 ve MM-010) yer alan veriler birlikte değerlendirildiğinde lenalidomid ile ortaya çıkan en sık gözlenen advers reaksiyonlar, bitkinlik (%43.9), nötropeni (%42.2), kabızlık (%40.5), diyare (%38.5), kas krampı (%33.4), anemi (%31.4), trombositopeni (%21.5) ve deri döküntüsüdür (%21.2).

Miyelodisplastik sendrom

Miyelodisplastik sendrom hastalarında REVLİMİD'in genel güvenlilik profili, bir Faz II çalışma ve bir Faz III çalışmada yer alan toplam 286 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır (bakınız bölüm 5.1). Faz II çalışmasında yer alan 148 hastanın tamamına lenalidomid tedavisi uygulanmıştır. Faz III çalışmasında, çalışmanın çift kör fazı sırasında 69 hastaya 5 mg lenalidomid, 69 hastaya 10 mg lenalidomid ve 67 hastaya plasebo uygulanmıştır.

Advers olayların birçoğu, lenalidomid ile tedavinin ilk 16 haftası boyunca oluşturma eğilimi göstermiştir.

Ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

- Venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm) (bakınız bölüm 4.4)
- 3. veya 4. derece nötropeni, febril nötropeni ve 3. veya 4. derece trombositopeni (bakınız bölüm 4.4).

Faz III çalışmasında kontrol koluna kıyasla lenalidomid gruplarında daha sık gözlenen advers reaksiyonlar, nötropeni (%76.8), trombositopeni (%46.4), diyare (%34.8), kabızlık (%19.6), bulantı (%19.6), pruritus (%25.4), döküntü (%18.1), yorgunluk (%18.1) ve kas spazmlarıdır (%16.7).

İstenmeyen reaksiyonların tablolatırılmış listesi

Multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom tedavisi gören hastalarda görülen advers reaksiyonlar aşağıda sistem, organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Advers reaksiyonlar her bir sıklık gruplaması içinde, azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek (izole raporlar dahil $< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki tablo multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom ana çalışmaları sırasında elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Veriler, pivotal multipl miyelom çalışmalarında plasebo/deksametazon koluna karşı lenalidomid/deksametazon kolunda daha uzun olan tedavi süresine göre düzenlenmiştir (bakınız bölüm 5.1).

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki tablonun uygun kategorisi altına majör klinik çalışmaların herhangi birinde gözlenen en yüksek insidansa göre dahil edilmiştir.

Tablo 1: Lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler #

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) Yaygın: Sepsis, sinüzit	Yaygın: Pnömoni [◇] +, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) [◇]
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinoma Skvamöz deri kanseri* [^]	Seyrek: Tümör lizis sendromu [†]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Trombositopeni*, nötropeni*, anemi, hemorajik bozukluk*, lökopeni Yaygın: Pansitopeni Yaygın olmayan: Hemoliz, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik anemi	Çok yaygın: Trombositopeni* [◇] , nötropeni* [◇] , lökopeni Yaygın: Febril nötropeni [◇] , anemi [◇] Yaygın olmayan: Hiperkoagülasyon, koagülopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık*	
Endokrin hastalıkları	Yaygın: Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: Hipokalemi, iştah azalması Yaygın: Hipomagnezemi, hipokalsemi, dehidratasyon, aşırı demir yükü	Yaygın: Hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiperglisemi [◇] , iştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan: Libido kaybı	Yaygın: Depresyon, duygu durum değişikliği [◇] ~
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Periferik nöropatiler (motor nöropati hariç), baş dönmesi, tremor, tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı Yaygın: Ataksi, denge bozukluğu	Yaygın: Serebrovasküler olaylar, baş dönmesi, senkop Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama*, geçici iskemik atak, serebral iskemi

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Göz hastalıkları	Çok yaygın: Bulanık görme Yaygın: Görme keskinliğinde azalma, katarakt	Yaygın: Katarakt Yaygın olmayan: Körlük
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: İşitme kaybı (hipoakuzi dahil), kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıklar	Yaygın: Atriyal fibrilasyon, bradikardi Yaygın olmayan: Aritmi, QT uzaması, atriyal flutter, ventriküler ekstrasistoller	Yaygın: Miyokart infarktüsü* [◇] , atriyal fibrilasyon [◇] , konjestif kalp yetmezliği [◇] , taşikardi
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm* Yaygın: Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz*, hematom	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm* [◇] Yaygın olmayan: İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinüs trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar	Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, farenjit, bronşit, epistaksis*	Yaygın: Solunum sıkıntısı, bronşit Bilinmiyor: İntersitisyel pnömoni [†]
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Konstipasyon, diyare, abdominal ağrı, bulantı, kusma Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroid hemorajisi, peptik ülser hemorajisi ve dış eti kanaması dahil)*, ağız kuruluğu, stomatit, disfaji, dispepsi Yaygın olmayan: Kolit, çekumun iltihabı	Yaygın: Diyare [◇] , konstipasyon, bulantı, dış ağrısı Bilinmiyor: Pankreatit [†]

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Hepato-bilier hastalıklar	<p>Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri</p> <p>Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği*</p> <p>Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*[†], toksik hepatit*, sitolitik hepatit*[†], kolestatik hepatit*[†], karma sitolitik/kolestatik hepatit*[†]</p>	<p>Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri</p> <p>Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği*</p> <p>Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*[†], toksik hepatit*</p>
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<p>Çok yaygın: Deri döküntüleri, deri kuruluğu, pruritus</p> <p>Yaygın: Ürtiker, hiperhidroz, deride hiperpigmentasyon, egzema</p> <p>Yaygın olmayan: Deride renk değişikliği, fotosensitivite reaksiyonu</p>	<p>Yaygın: Deri döküntüleri, pruritus</p> <p>Yaygın olmayan: Anjiyoödem[†]</p> <p>Seyrek: Stevens-Johnson sendromu*[†], toksik epidermal nekroliz*[†]</p>
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	<p>Çok yaygın: Kas spazmları, kemik ağrısı, kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı, artralji, miyalji</p> <p>Yaygın: Eklemlerde şişme</p>	<p>Yaygın: Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, sırt ağrısı[◇]</p> <p>Yaygın olmayan: Eklemlerde şişme</p>
Böbrek ve idrar hastalıkları	<p>Yaygın: Hematüri*, idrar retansiyonu, idrar inkontinansı</p> <p>Yaygın olmayan: Edinilmiş Fanconi sendromu</p>	<p>Yaygın: Böbrek yetmezliği[◇]</p> <p>Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz</p>
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	<p>Yaygın: Erektile disfonksiyon</p>	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<p>Çok yaygın: Yorgunluk, ödem (periferik ödem dahil), asteni, pireksi, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, öksürük, farenjit, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve rigor dahil)</p> <p>Yaygın: Göğüs ağrısı, letarji</p>	<p>Yaygın: Yorgunluk, pireksi, asteni, düşme</p>

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar	Yaygın: Kontüzyon*	

*Bakınız Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı.

†Pazarlama sonrası verilerden elde edilmiştir.

◊ Miyelodisplastik sendrom klinik çalışmalarında ciddi olarak bildirilen advers olaylar.

+ Pnömoni miyelodisplastik sendrom faz II çalışmasında, çok yaygın ciddi advers olay olarak bildirilmiştir.

~ Duygu durum değişikliği miyelodisplastik sendrom faz III çalışmasında, yaygın ciddi advers olay olarak bildirilmiştir; 3. veya 4. derece advers olay olarak bildirilmemiştir.

Miyelodisplastik sendrom için uygulanan algoritma:

- Miyelodisplastik sendrom faz III çalışması (çift kör güvenlilik popülasyonu; en az 2 gönüllüde ortaya çıkan başlangıç doz rejimine göre lenalidomid 5/10 mg ve plasebo arasında farklılık)
 - Lenalidomid alan gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az 2% farklılık
 - Lenalidomid alan gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az 1% farklılık
 - Lenalidomid alan gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az 1% farklılık
- Miyelodisplastik sendrom faz II çalışması
 - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar
 - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
 - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar
- Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'ne dahil edilmede uygulanan algoritma: Faz III çalışma algoritmasının kapsadığı tüm advers reaksiyonlar KÜB'e dahil edilmektedir. Bu advers reaksiyonlar için faz II çalışma algoritmasının kapsadığı advers reaksiyonların sıklığı ile ilgili ilave bir kontrol yapılmıştır. Faz II çalışmasında görülen advers reaksiyonların sıklığı, faz III çalışmasında görülenlerden daha yüksek olmuş ise, advers olay faz II çalışmasında görüldüğü sıklıkta KÜB'e dahil edilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Teratojenisite

Lenalidomid yapısal olarak talidomide benzerdir. Talidomid, insanlarda teratojenik etkisi olduğu bilinen ve yaşamı tehdit edici ciddi doğum kusurlarına neden olan bir etkin maddedir. Lenalidomid maymunlarda, talidomid kullanımında tanımlananlara benzer malformasyonları indüklemiştir (bakınız bölüm 4.6 ve 5.3). Eğer gebelik sırasında alınır, lenalidomidin insanlarda teratojenik bir etki göstermesi beklenir.

Nötropeni ve trombositopeni

Multipl miyelom

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, multipl miyelom hastalarında daha yüksek 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki 0.6% 'ya kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda 5.1%). 4. derece febril

(ateşli) nötropeni atakları daha seyrek olarak gözlemlenmiştir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0.0'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda % 0.6).

Multipl miyelom hastalarında deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu daha yüksek 3. derece ve 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki sırasıyla % 2.3 ve % 0.0'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 9.9 ve %1.4).

Miyelodisplastik sendrom

Lenalidomid miyelodisplastik sendrom hastalarında, daha yüksek 3. veya 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (faz III çalışmasında plasebo alan hastalardaki %14.9'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %74.6). 3. veya 4. derece febril nötropeni atakları daha seyrek olarak gözlemlenmiştir (plasebo alan hastalardaki %0.0'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %2.2). Lenalidomid daha yüksek 3. veya 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (faz III çalışmasında plasebo alan hastalardaki %1.5'e kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %37).

Venöz tromboembolizm

Multipl miyelomlu hastalarda deksametazon ile lenalidomid kombine kullanımı artmış derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskiyle ilişkilidir; bu risk lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen miyelodisplastik sendromlu hastalarda daha düşük düzeydedir (bakınız bölüm 4.5). Eritropoetik ilaçların eşzamanlı uygulanması veya geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü de bu hastalardaki trombotik riski artırabilir.

Miyokart infarktüsü

Özellikle bilinen risk faktörlerine sahip lenalidomid kullanan hastalarda miyokart infarktüsü bildirilmiştir.

Hemorajik hastalıklar

Hemorajik hastalıklar birkaç sistem organ sınıfı altında listelenmiştir: Kan ve lenf sistemi hastalıkları; sinir sistemi hastalıkları (intrakraniyal kanama); solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar (epistaksis); gastrointestinal hastalıklar (diş eti kanaması, hemoroid kanaması, rektal kanama); böbrek ve idrar hastalıkları (hematüri); yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar (kontüzyon) ve vasküler hastalıklar (ekimoz).

Alerjik reaksiyonlar

Alerjik reaksiyon/hipersensitivite reaksiyonlarına ilişkin vakalar bildirilmiştir. Literatürde lenalidomid ve talidomid arasında olası bir çapraz reaksiyon bildirilmiştir.

Şiddetli deri reaksiyonları

SJS ve TEN bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır.

İkinci Primer Maligniteler

^Klinik araştırmalarda, Lenalidomid/Deksametazon ile daha önce tedavi görmüş miyelom hastalarında kontroller ile karşılaştırıldığında başlıca bazal hücreli veya skuamöz hücreli deri kanserlerini içermektedir.

Karaciğer bozuklukları

Aşağıda yer alan karaciğer bozuklukları bildirilmiştir (sıklık bilinmiyor):

Akut karaciğer yetmezliği ve kolestaz (her iki bozukluk da kısmi olarak ölümcüldür), toksik hepatit, sitolitik hepatit, karma sitolitik/kolestatik hepatit.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Her ne kadar doz aralığı çalışmalarında bazı hastalar 150 mg'a kadar doza ve tekli doz çalışmalarında, bazı hastalar 400 mg doza maruz kalmışlarsa da, hastalarda lenalidomid doz aşımının tedavisi konusunda herhangi bir özel deneyim bulunmamaktadır. Bu çalışmalardaki doz kısıtlayıcı toksisite esas olarak hematolojiktir. Aşırı doz durumunda, destekleyici tedaviler önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünomodülatör ilaç.

ATC kodu: L04- AX04.

Etki mekanizması:

Lenalidomidin etki mekanizması, anti-neoplastik, anti-anjiyojenik, pro-eritropoetik ve immün modülatör özellikleri içerir. Spesifik olarak, lenalidomid belirli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (MM plazma tümör hücreleri ve kromozom 5 delesyonları bulunanlar dahil), T hücresi ve Natural Killer (NK) hücresinin düzenlediği bağışıklığı güçlendirir ve NK, T hücrelerinin sayısını artırır, endotel hücrelerinin göçünü ve adezyonunu, mikrodamarların oluşumunu engelleyerek anjiyogenezi inhibe eder, CD34+ hematopoetik kök hücreleri yoluyla fetal hemoglobin üretimini artırır ve monositler tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin (Örneğin, TNF- α ve IL-6) üretimini inhibe eder.

MDS (del 5q)'da lenalidomidin, 5q delesyonu olan hücrelerin apoptozunu artırarak anormal klonu seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. MDS del (5q)'da lenalidomide olan duyarlılık en azından kısmen, del (5q)'nun neden olduğu haployetmezliğe bağlı olarak ekspresyonu azalan birkaç tümör baskılayıcı genin (örn., SPARC, p21, RPS14) up-regülasyonu ile açıklanabilir.

Klinik çalışmalar

Multipl miyelom

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliği, önceden tedavi görmüş multipl miyelomlu hastalarda tek başına deksametazona karşı lenalidomid artı deksametazon ile yapılan iki tane Faz III çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu kontrollü çalışmada (MM-009 ve MM-010) değerlendirilmiştir. Lenalidomid/deksametazon alan MM-009 ve MM-010'daki 353 hastadan % 45.6'sı 65 yaş veya üzerindedir. MM-009 ve MM-010 çalışmalarında değerlendirilen 704 hastadan % 44.6'sı 65 yaş veya üzerindedir.

Her iki çalışmada, lenalidomid/deksametazon (len/dex) grubundaki hastalar, her bir 28 günlük siklusun 1 ila 21'inci günleri arasında ağızdan günde bir kez 25 mg lenalidomid ve 22 ila 28'inci günleri arasında günde bir kez karşılık gelen plasebo kapsül almıştır. Plasebo/deksametazon (plasebo/dex) grubundaki hastalar her bir 28 günlük siklusun 1 ila 28'inci günleri arasında 1 plasebo kapsül almıştır. Her iki tedavi grubundaki hastalar, ilk 4 tedavi siklusu boyunca her bir 28 günlük siklusun 1 ila 4, 9 ila 12 ve 17 ila 20'inci günleri arasında ağızdan günde bir kez 40 mg deksametazon aldı. İlk 4 tedavi siklusundan sonra her bir 28 günlük siklusun 1 ila 4'üncü günleri arasındaki deksametazon dozu ağızdan günlük 40 mg'a azaltılmıştır. Her iki çalışmada, tedavi hastalık progresyonuna kadar devam etmişti. Her iki çalışmada, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak doz ayarlamalarına izin verilmişti.

Her iki çalışmadaki birincil etkililik sonlanım noktası, progresyona kadar geçen süre idi (TTP).

MM-009 çalışmasında toplam 353 hasta, lenalidomid/deksametazon grubunda 177 hasta ve plasebo/deksametazon grubunda 176 hasta değerlendirilmiştir. MM-010 çalışmasında toplam 351 hasta, lenalidomid/deksametazon grubunda 176 ve plasebo/deksametazon grubunda 175 hasta değerlendirilmiştir.

Her iki çalışmada, lenalidomid/deksametazon ve plasebo/deksametazon grupları arasındaki başlangıç demografik özellikleri ve hastalığa bağlı karakteristikler kıyaslanabilir durumdadır. Her iki hasta popülasyonu, kıyaslanabilir erkek kadın oranı ile birlikte medyan 63 yaşındaydı. ECOG performans durumu, önceki tedavilerin sayısında ve tipinde olduğu gibi, her iki grup arasında kıyaslanabilir durumdadır.

Her iki çalışmanın önceden planlanan ara analizleri, birincil etkililik sonlanım noktası olan TTP (98.0 haftalık medyan takip süresi) için lenalidomid/deksametazonun tek başına deksametazona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün ($p < 0.00001$) olduğunu göstermiştir. Lenalidomid/deksametazon kolundaki tam yanıt ve genel yanıt oranları da her iki çalışmada deksametazon/plasebo kolundakinden anlamlı şekilde daha yüksektir. Sonradan, plasebo/deksametazon grubundaki hastaların lenalidomid/deksametazon kombinasyonu ile tedavi almasına olanak sağlamak amacıyla, bu analizlerin sonuçları her iki çalışmada kör durumun kaldırılmasına yol açmıştır.

130.7 haftalık medyan takip süresi ile uzatılmış bir takip etkililik analizi yürütülmüştür. Tablo 1’de, MM-009 ve MM-010 çalışmalarından toplanan takip etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Medyan tedavi süresi lenalidomid/deksametazon için 44.0 hafta (min: 0.1, maks: 254.9) ve plasebo/deksametazon için 23.1 haftadır (min: 0.3, maks: 238.1).

Tablo 1: Uzatılmış takibin bitiş tarihi itibariyle Etkinlik Analiz Sonuçlarının Özeti – MM-009 ve MM-010 Havuzlanmış Çalışmalarının Toplu Analizi (bitiş tarihleri sırasıyla 23 Temmuz 2008 ve 2 Mart 2008)

Sonlanım Noktası	len/deks (N=353)	plasebo/deks (N=351)	
Olaya Kadar Geçen Süre			Risk oranı [% 95 CI], p-değeri^a
Progresyona kadar geçen süre Medyan [%95 CI], hafta	60.1 [44.3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0.350 [0.287, 0.426], p < 0.001
Progresyon olmadan sağkalım Medyan [%95 CI], hafta	48.1 [36.4, 62.1]	20.0 [16.1, 20.1]	0.393 [0.326, 473] p < 0.001
Genel sağkalım Medyan [%95 CI], hafta 1-yıl genel sağkalım oranı	164.3 [145.1,192.6], % 82	136,4 [113.1,161.7] % 75	0.833[0.687,1.009] p = 0.045
Yanıt Oranı			Göreceli Olasılıklar Oranı [% 95 CI], p-değeri^b
Genel yanıt [n,%]	212 (60.1)	75 (21.4)	5.53 [3.97, 7.71], p < 0.001
Tam yanıt [n,%]	58 (16.4)	11 (3.1)	6.08 [3.13, 11.80], p < 0.001

a: Tedavi gören gruplar arasındaki hayatta kalım eğrilerini karşılaştıran çift-yönlü log sıra testi

b: Çift yönlü devamlılığı- düzeltilmiş ki-kare testi

Araştırma çalışması

Açık etiketli, randomize, çok merkezli bir Faz 3 çalışması yeni multipl miyelom tanısı konmuş 445

hastada yürütülmüştür; 222 hasta lenalidomid/düşük dozlu deksametazon koluna ve 223 hasta lenalidomid/standart dozda deksametazon koluna randomize edilmiştir. Lenalidomid/standart dozda deksametazon koluna randomize edilen hastalar, ilk 4 tedavi siklusu boyunca her 28 günün 1 ila 21'inci günleri arasında günde 25 mg lenalidomid ve 1 ila 4, 9 ila 12 ve 17 ila 20'nci günleri arasında günde 40 mg deksametazon almıştır. Lenalidomid/düşük dozlu deksametazon koluna randomize edilen hastalar, her 28 günün 1 ila 21'inci günleri arasında günde 25 mg lenalidomid ve 1, 8, 15 ve 22'nci günlerde düşük dozlu deksametazon - 40 mg almıştır. Lenalidomid/düşük dozlu deksametazon kolundaki 20 hastada (% 9.1) en az bir kez doza ara verilmiştir, lenalidomid/standart dozdaki deksametazon kolundaki 65 hastada (% 29.3) doza ara verilmiştir.

Post-hoc analizde, 72.3 haftalık medyan takiple yeni tanı konulan multipl miyelomlu hasta popülasyonunda lenalidomid/standart dozdaki deksametazon kolundaki % 19.3'e (43/223) kıyasla lenalidomid/düşük dozlu deksametazon kolunda % 6.8 ile (15/220) daha düşük bir mortalite gözlenmiştir.

Ancak daha uzun süreli bir takiple, genel sağkalımda düşük dozlu deksametazon lehindeki farklılık azalma eğiliminde olmuştur.

Hasta popülasyonunun onaylı endikasyondan farklılık gösterdiği dikkate alındığında, bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır.

Miyelodisplastik sendrom

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliği, diğer sitogenetik anomalilerle birlikte ya da diğer ek bir anomali olmaksızın, 5q delesyon sitogenetik anomalisi ile ilişkili düşük veya orta-1 riskli miyelodisplastik sendromu nedeniyle transfüzyon bağımlı anemisi olan hastalardaki iki ana çalışmada değerlendirilmiştir: lenalidomidin iki oral dozunun (10 mg ve 5 mg) plasebo ile karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 kollu bir faz III çalışması (MDS-004) ve lenalidomidin (10 mg) değerlendirildiği çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir faz II çalışması (MDS-003).

Birincil etkililik analizi MDS-004 çalışmasında (205 hasta lenalidomid 10 mg, 5 mg ya da plasebo kullanımına eşit şekilde randomize edilmiştir) 10 mg veya 5 mg lenalidomid uygulanan hastalardaki transfüzyona gereksinimi olmama şeklinde belirlenen yanıt oranlarının plasebo ile karşılaştırması ile yapılmıştır (çift kör faz; 16 ila 52 hafta). 16 hafta sonra en az bir minör eritroid yanıt bulgusunun görülmediği hastalarda tedavi bırakılmış, en az bir minör eritroid yanıt bulgusu elde edilen hastalar tedaviye devam edebilmiştir. Başlangıçta plasebo alan ya da 5 mg aldığı halde 16 haftalık tedavi sonrası en az bir minör eritroid yanıt elde edilemeyen hastaların plasebodan 5 mg lenalidomide geçmelerine ya da lenalidomid tedavisine daha yüksek bir dozda devam etmelerine (dozun 5 mg'dan 10 mg'a artırılmasına) izin verilmiştir.

Birincil etkililik analizi MDS-003 çalışmasında (148 hasta 10 mg dozunda lenalidomid almıştır), düşük ya da orta-1 riskli miyelodisplastik sendromları olan gönüllülerde hematopoetik iyileşmenin sağlanmasında lenalidomid tedavisinin etkililiğinin değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Tablo 2: Etkililik sonuçlarının özeti – MDS-004 (çift kör faz) ve MDS-003 çalışmaları

Sonlanım noktası	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Plasebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfüzyona gereksinimi olmama (≥182 gün) [#]	38 (%55.1)	24 (%34.8)	4 (%6.0)	86 (%58.1)
Transfüzyona gereksinimi olmama (≥56 gün) [#]	42 (%60.9)	33 (%47.8)	5 (%7.5)	97 (%65.5)
Transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre (hafta)	4.6	4.1	0.3	4.1
Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi (hafta)	NR [∞]	NR	NR	114.4
Hgb'de medyan artış, g/dL	6.4	5.3	2.6	5.6

[†] 28 günlük siklusların 21 gününde lenalidomid 10 mg ile tedavi edilen gönüllüler

^{††} 28 günlük siklusların 28 gününde lenalidomid 5 mg ile tedavi edilen gönüllüler

* Plasebo alan hastaların çoğu, açık etiketli faza girmeden önceki 16 haftalık tedavi sonrasında etkililiğin olmaması nedeniyle çift kör tedaviyi bırakmıştır.

[#] Hgb'de ≥1 g/dL artışla ilişkilidir.

[∞] Ulaşılmamıştır (yani medyana ulaşılmamıştır)

MDS-004'te, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, lenalidomid 10 mg alan miyelodisplastik sendromlu hastaların anlamlı oranda daha büyük bir bölümü birincil sonlanım noktası olan transfüzyona gereksinimi olmama (>182 gün) noktasına ulaşmıştır (%55.1'e karşı %6.0).

Lenalidomid 10 mg kolunda, hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4.6 haftadır. Tedavi kollarının herhangi birisinde ortanca transfüzyona gereksinimi olmama süresine ulaşılmamıştır; fakat bu süre lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerde 2 yılı geçebilir. 10 mg lenalidomid kolunda başlangıca göre hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 6.4 mg/dL'dir.

Çalışmanın ilave sonlanım noktaları arasında sitogenetik yanıt (sitogenetik yanıtlar 10 mg kolunda majör ve minör gönüllülerin sırasıyla %30.0 ve %24.0'ünde gözlenmiştir), Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesinin (HRQoL) değerlendirilmesi ve akut miyeloid lösemiye progresyon yer almıştır. İlave sonlanım noktalarının tüm sonuçları birincil sonlanım noktası bulguları ile tutarlıdır ve plasebo ile karşılaştırıldığında lenalidomid tedavisi lehinedir.

MDS-003'te, lenalidomid 10 mg alan miyelodisplastik sendromlu hastaların büyük bir bölümü (%58.1) transfüzyona gereksinimi olmama (>182 gün) noktasına ulaşmıştır. Hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4.1 haftadır. Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi 114.4 haftadır. Hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 5.6 g/dL'dir. Majör ve minör sitogenetik yanıtlar gönüllülerin sırasıyla %40.9 ve %30.7'sinde gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lenalidomidin bir asimetrik karbon atomu vardır ve bu nedenle optikçe aktif S(-) ve R(+) formlar gösterir. Lenalidomid rasemik bir karışım olarak üretilir. Lenalidomid genellikle organik çözücülerde daha fazla çözünür fakat en fazla çözünürlüğü 0.1 N HCl tamponu içerisinde gösterir.

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde, açlık koşulları altında ağızdan uygulamayı takiben maksimum plazma konsantrasyonuna dozdan sonra 0.5 ve 2 saat arasında ulaşacak şekilde lenalidomid hızla emilir. Hastalarda, sağlıklı gönüllülerde olduğu gibi, maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA) dozun artmasıyla orantısız olarak artar. Çoklu dozlar belirgin ilaç birikmesine neden olmaz. Plazmada, lenalidomidin S ve R enantiomerlerinin göreceli açığa çıkması sırasıyla yaklaşık % 56 ve % 44'dür.

Sağlıklı gönüllülerde, yağdan zengin ve yüksek kalorili öğünle eşzamanlı uygulanması emilim derecesini azaltarak, konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alanda (EAA) yaklaşık % 20 oranında bir azalmaya ve plazmadaki C_{maks} 'ta % 50 oranında bir azalmaya neden olur. Ancak, lenalidomid için etkililik ve güvenliliğin belirlendiği pivotal multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom kayıt çalışmalarında ilaç besin alımından bağımsız olarak uygulanmıştır. Bu nedenle, lenalidomid yemeklerle birlikte veya yemeklerden ayrı alınabilir.

Dağılım:

$In vitro$ (C_{14})-lenalidomidin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür, plazma proteinlerine ortalama bağlanma oranı multipl miyelom hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde sırasıyla % 23 ve % 29'dur.

Lenalidomid günde 25 mg uygulandıktan sonra insan semeninde bulunmaktadır (dozun < % 0.01'i) ve sağlıklı gönüllülerde ilaç kesildikten 3 gün sonra semende tespit edilememektedir.

Metabolizma:

$In vitro$ çalışmalar lenalidomidin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A üzerinde inhibitör bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Eliminasyon:

Lenalidomidin çoğunluğu idrarla atılır. Böbrek fonksiyonu normal gönüllülerde böbrek atılımının toplam klerense katkısı % 90 iken, lenalidomidin % 4'ü feçesle atılır.

Lenalidomid az metabolize edilir ve dozun % 82'si idrarla değişmeden atılır. Hidroksi-lenalidomid ve N-asetil-lenalidomid itrah edilen dozun sırasıyla % 4.59'unu ve % 1.83'ünü temsil eder. Lenalidomidin böbrek klerensi glomerüler filtrasyon hızını aşar ve bu nedenle en azından belli bir derecede aktif olarak atılır.

Sağlıklı gönüllülerde 5 ila 25 mg/gün dozlarında, plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir ve multipl miyelom ya da miyelodisplastik sendrom hastalarında 3 saat ila 5 saat arasında değişmektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik analizler, böbrek fonksiyonu azaldıkça (< 50 mL/dakika) toplam ilaç klerensinin orantılı olarak azaldığını ve EAA'da artış görüldüğünü göstermiştir. Lenalidomid yarılanma ömrü, kreatinin klerensi > 50 mL/dakika olan gönüllülerde yaklaşık olarak 3.5 saat iken böbrek fonksiyonu < 50 mL/dakikaya azalmış gönüllülerde 9 saatin üzerine çıkmıştır. Buna karşılık böbrek bozukluğu, lenalidomidin oral emilimini değiştirmemiştir. C_{maks} böbrek bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında benzerdir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilen doz ayarlaması bölüm 4.2'de tanımlıdır.

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Lenalidomid farmakokinetiği, nüks ya da tedaviye cevap vermeyen multipl miyelomlu hastalarda 2 Faz I/II çalışması ile karakterize edilmiştir. Farmakokinetiğin belirlenmesi için 1. ve 28. günler arasında gerçekleştirilen dozlamadan sonraki 24 saatlik süre boyunca seri kan örnekleri alınmıştır.

Her iki çalışmadan alınan sonuçlar da, lenalidomidin oral absorpsiyonunun hızlı olduğunu, C_{maks} değerine de hem 1. günde hem de 28. gündeki dozlamadan ortalama olarak 1-2 saat sonra ulaşıldığını göstermiştir. Multipl miyelom hastalarında lenalidomid farmakokinetiği doğrusal bir profil sergilemekte, EAA ve C_{maks} da ilk dozda (1. gün) ve çoklu dozlar sonrasında (28. gün) doz aralığına orantısal bir şekilde artış göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

0.5 ila en yüksek 4 mg/kg/gün dozlarda lenalidomid uygulanan maymunlarda bir embriyofetal gelişim çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmada elde edilen bulgular, lenalidomidin, gebelik sırasında ilacın uygulandığı dişi maymunların yavrularında non-patent anüs ve üst ve alt ekstremitelerde malformasyonlar (ekstremitelerde kıvrıklık, kısalık, oluşum bozukluğu, rotasyon kusuru ve/veya bir kısmının eksik olması, oligo ve/veya polidaktili) dahil olmak üzere dış malformasyonlara neden olduğunu göstermektedir.

Tek fetüste çeşitli viseral etkiler de (renk değişimi, farklı organlarda kırmızı odaklar, atrio-ventriküler kapakçık üzerinde küçük renksiz kitle, küçük safra kesesi, malforme diyafram) gözlenmiştir.

Lenalidomidin akut toksisite potansiyeli bulunmaktadır. Kemirgenlerde oral uygulama sonrasında minimum letal dozlar > 2000 mg/kg/gündür. 26 haftaya varan sürelerle sıçanlara 75, 150 ve 300 mg/kg/gün tekrarlı oral uygulama, en belirgin olarak dişilerde olmak üzere, her 3 dozda böbrek pelvisi mineralizasyonunda tedavi ile ilişkili geri dönüşümlü bir artış meydana getirmiştir. Hiç advers etki görülmeyen seviyenin (No Observed Advers Effect Level- NOAEL) 75 mg/kg/günden daha az olduğu ve EAA maruziyetine dayanarak insan günlük dozundan yaklaşık 25 kat daha fazla olduğu değerlendirilmiştir. 20 haftaya varan süreyle maymunlara 4 ve 6 mg/kg/gün tekrarlı oral uygulama, mortalite ve önemli toksisite (belirgin kilo kaybı, azalmış alyuvar, akyuvar ve trombosit sayımları, çoklu organ kanaması, gastrointestinal yolun inflamasyonu, lenfoid ve kemik iliği atrofisi) meydana getirmiştir. 1 yıla varan süreyle maymunlara 1 ve 2 mg/kg/gün tekrarlı oral uygulama, kemik iliği sellülaritesinde geri dönüşlü değişiklikler, miyeloid:eritroid hücre oranında çok az bir azalma ve timik atrofi ile sonuçlanmıştır. EAA karşılaştırmasına dayanarak yaklaşık olarak aynı insan dozuna karşılık gelen 1 mg/kg/gün dozunda akyuvar hücre sayımında hafif baskılanma görülmüştür.

In vitro (bakteriyel mutasyon, insan lenfositleri, fare lenfoması, Syrian Hamster Embriyo hücresi transformasyonu) ve *in vivo* (rat mikronükleusu) mutajenite çalışmaları, ne gen ne de kromozom seviyesinde ilaca bağlı hiçbir etkinin bulunmadığını ortaya koymuştur. Lenalidomid ile karsinogenite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Gelişimsel toksisite çalışmaları daha önce tavşanlarda yürütülmüştür. Bu çalışmalarda, tavşanlara oral yolla 3, 10 ve 20 mg/kg/gün dozlar uygulanmıştır. 10 ve 20 mg/kg/gün dozda doza bağlı olarak akciğer ara lobunun bulunmadığı, 20 mg/kg/gün dozda ise böbreklerin konumunun değişmiş olduğu saptanmıştır. Bunlar maternotoksik düzeylerde gözlenmiş olsa da direkt bir etkiye dayandırılabilir. 10 ve 20 mg/kg/gün dozda, fetüslerde yumuşak doku ve iskelet varyasyonları da gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidr
Mikrokristalize selüloz
Çapraz sodyum karmeloz
Magnezyum stearat
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Şellak
Propilen glikol
Siyah demir oksit (E172)
Potasyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kapsüller karton kutular içindedir. Her biri 7 kapsül içeren, polivinilklorür (PVC)/ poliklorotrifloroetilen (PCTFE)/ alüminyum folyo blister ambalaj büyüklüğüne bağlı olarak (7 ya da 21 kapsül) her bir kutuda 1 ya da 3 blister olacaktır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celgene İlaç Pazarlama ve Ticaret Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mahallesi, Poligon Caddesi
Buyaka 2 Sitesi, No: 8B 2.Blok Kat 6
34771 Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216 600 11 00
Faks: 0216 290 78 93

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

129/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

03/03/2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ