

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİVELİME 20 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül,

Etkin madde:

Lenalidomid.....20 mg

Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz (sıgır sütü kaynaklı).....120 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Yeşil-mavi renkli, siyah mürekkep ile “DEVA” baskılı kapak ve uçuk mavi renkli, siyah mürekkep ile “20 mg” baskılı gövde; beyazımsı renkte toz dolu sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Multipl Miyelom

Yeni tanı almış Multipl Miyelom

RİVELİME, 65 yaş üstü olup, kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan; multipl miyelom hastalarının ilk seri tedavisinde, deksametazon ile kombine şekilde kullanımı endikedir.

Önceden en az bir tedavi almış Multipl Miyelom

RİVELİME, deksametazonla kombine olarak aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

1. Daha önce en az bir antimiyelom 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.

Mantle Hücreli Lenfoma

RİVELİME, monoterapi olarak yetişkin hastalarda nüks eden veya dirençli mantle hücreli lenfoma hastalığının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

- Doz, klinik ve laboratuvar bulgularına göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.4).
- 3. veya 4. derece trombositopeni, nötropeni ya da lenalidomid ile ilişkili olduğu kanaatine varılan diğer 3. veya 4. derece toksisitenin kontrol altına alınması için tedavi sırasında ve tedaviye yeniden başlandığında doz ayarlamaları tavsiye edilir.
- Nötropeni durumunda, hastanın tedavisinde büyüme faktörleri dikkate alınmalıdır.
- Bir dozun atlanmasından sonra 12 saatten az süre geçmesi halinde, hasta dozu alabilir. Normal saatinde alınması gereken bir dozun atlanmasından sonra 12 saatten fazla süre geçmişse, hasta dozu almamalı, ertesi gün normal saatindeki dozu almalıdır.

Multipl miyelom

Yeni tanı almış Multipl Miyelom (YTMM)

- Nakil için uygun olmayan hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar deksametazon ile birlikte lenalidomid uygulanması

MNS < $1 \times 10^9/L$ ise ve/veya trombosit sayımları < $50 \times 10^9/L$ ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

Tavsiye edilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük döngülerin 1 ila 21. günlerinde günde bir kez oral yolla 25 mg lenalidomiddir.

Tavsiye edilen deksametazon dozu ise tekrarlanan 28 günlük döngülerin 1., 8., 15. ve 22. günlerinde günde bir kez oral yoldan 40 mg'dır. Hastalar lenalidomid ve deksametazon tedavisine hastalığın ilerlemesine ya da intoleransa kadar devam edebilir.

- Doz azaltma basamakları

	Lenalidomid ^a	Deksametazon ^a
Başlangıç dozu	25 mg	40 mg
Doz seviyesi -1	20 mg	20 mg
Doz seviyesi -2	15 mg	12 mg
Doz seviyesi -3	10 mg	8 mg
Doz seviyesi -4	5 mg	4 mg
Doz seviyesi -5	2,5 mg	Geçerli değil

^a Her iki ürün için doz azaltımı bağımsız olarak yapılabilir.

- Trombositopeni

Trombosit sayımı	Tavsiye edilen süreç
< $25 \times 10^9/L$ 'e düştüğünde	Döngünün kalanında lenalidomid doz uygulaması durdurulur ^a
$\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Sonraki döngüde doz uygulamasına devam

	edildiğinde bir doz seviyesi kadar düşürülür
--	--

^a Bir döngünün 15. gününden sonra doz sınırlayıcı toksisite (DST) olması durumunda, lenalidomid doz uygulamasına en azından mevcut 28 günlük döngünün kalanı boyunca ara verilecektir.

- Nötropeni

Nötrofil sayımı	Tavsiye edilen süreç
İlk kez $< 0,5 \times 10^9/L$ 'e düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir
$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde, tek gözlenen toksisite nötropeni ise	Lenalidomide başlangıç dozunda günde bir kez devam edilir
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde, nötropeni dışında doza bağlı hematolojik toksisiteler gözlemlendiğinde	Lenalidomide günde bir kez doz seviyesi - 1'de devam edilir
Daha sonra $< 0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına her düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Lenalidomide bir sonraki düşük doz seviyesinde günde bir kez devam edilir

Hematolojik toksisite ile ilgili olarak, kemik iliği fonksiyonunda iyileşme görüldükten sonra lenalidomide bir sonraki yüksek doz seviyesinde (başlangıç dozuna kadar) devam edilebilir (en az 2 ardışık döngü süresince hematolojik toksisite yok: yeni bir döngünün başlangıcında MNS $> 1,5 \times 10^9/L$, trombosit sayımı $\geq 100 \times 10^9/L$).

Önceden en az 1 kez multipl miyelom tedavisi almış hastalar

Önerilen doz

Lenalidomid için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 25 mg'dır. Önerilen deksametazon dozu, tedavinin ilk 4 siklusu için 28 günlük her bir siklusun 1-4, 9-12, 17-20. günlerinde günde bir defa oral yolla uygulanan 40 mg ve ardından her 28 günde bir 1-4. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 40 mg'dır. Hastalar, hastalık progresyonuna kadar veya intoleransa kadar lenalidomid ve deksametazon tedavisine devam edebilirler.

Klinik ve 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) $< 1 \times 10^9/L$, 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, lenalidomid'e bağlı 3. veya 4. derece nötropeni, veya 3. veya 4. derece trombositopeni veya 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi yönetmek için önerilir.

- Doz azaltma basamakları:

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

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
<30 x 10 ⁹ /L'ye ilk düştüğünde ≥30 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve her hafta tam kan sayımı ile takip edilir. Lenalidomid tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).
Takip eden <30 x 10 ⁹ /L altına her bir düşüşte • ≥ 30 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Lenalidomid tedavisine ara verilir. • Lenalidomid tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -2 veya -3). Günde 5 mg' ın altında doz alınmaz.

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli
<0,5 x 10 ⁹ /L'ye ilk düştüğünde ≥0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve her hafta tam kan sayımı ile takip edilir. Lenalidomid tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).
Takip eden < 0,5 x 10 ⁹ /L altına her bir düşüşte ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Lenalidomid tedavisine ara verilir. Lenalidomid tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -2 veya -3). Günde 5 mg' ın altında doz alınmaz.

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

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

Önerilen doz

Lenalidomid için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde günde bir defa oral yolla uygulanan 25 mg'dır.

- Doz azaltma basamakları

Başlangıç dozu	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: günde 1 defa 25 mg
Doz Seviyesi-1	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: günde 1 defa 20 mg
Doz Seviyesi-2	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: günde 1 defa 15 mg
Doz Seviyesi-3	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: günde 1 defa 10 mg
Doz Seviyesi-4	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: günde 1 defa 5 mg
Doz Seviyesi-5	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: günde 1 defa 2,5 mg veya Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: gün aşırı bir defa 5 mg

- Trombositopeni

Trombositler	Önerilen Tedavi Şekli
< 50 x 10 ⁹ /L'ye düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir tam kan sayımı (TKS) takibi yapılır.
≥ 60 x 10 ⁹ /L'ye döndüğünde	Lenalidomid tedavisine bir önceki düşük dozdan başlanır (doz seviyesi -1).
50 x 10 ⁹ /L'nin altına her bir ardışık düşüşte	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
≥ 60 x 10 ⁹ /L'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid tekrar başlanır (Doz düzeyi -2, -3, -4 veya -5). Günlük doz -5 doz seviyesinin altına düşürülmez.

- Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen Tedavi Şekli
En az 7 gün boyunca <1x10 ⁹ /L'ye düştüğünde VEYA ≥38,5°C'lik ateş ile ilişkili olarak <1x10 ⁹ /L'ye düştüğünde VEYA <0,5x10 ⁹ /L'ye düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
≥1x10 ⁹ /L'ye döndüğünde	Lenalidomid tedavisine bir önceki düşük dozdan başlanır (Doz seviyesi -1)
En az 7 gün boyunca 1x10 ⁹ /L'nin altına her bir ardışık düşüşte VEYA ≥38,5°C'lik ateş ile ilişkili olarak <1x10 ⁹ /L'ye düştüğünde VEYA <0,5x10 ⁹ /L'ye düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir.

$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid tekrar başlanır (Doz düzeyi -2, -3, -4 veya -5). Günlük doz -5 doz seviyesinin altına düşürülemez.
---------------------------------------	---

Tümör alevlenmesi reaksiyonu

1 veya 2. derece tümör alevlenmesi reaksiyonu (TAR) görülen hastalarda hekimin takdirine göre lenalidomide, hiç ara vermeksizin ya da değişiklik yapılmaksızın devam edilebilir. 3 ya da 4. derece TAR görülen hastalarda ise, TAR 1. dereceye ya da altına düşene kadar lenalidomid tedavisine ara verilir ve semptomların kontrol altına alınması için hastalar 1. ve 2. derece TAR tedavisi kılavuzu uyarınca tedavi edilebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Tüm endikasyonlar

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

2. veya 3. derece deri döküntüsü geliştiğinde RİVELİME tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem, 4. derece döküntü, ekfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) veya eozinofili ile birlikte ilaç reaksiyonu ve sistemik semptom (DRESS) şüphesi olduğunda RİVELİME tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

RİVELİME kapsüller, her günün yaklaşık aynı saatinde ağızdan alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir.

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

Kapsülün bozulma veya kırılma riskini azaltmak için kapsülün sadece bir ucundan bastırarak blisterden çıkarılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Lenalidomid esas olarak böbrek tarafından atılır; yüksek derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi toleransı zayıflayabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu tip hastalarda doz seçiminde dikkatli olunması ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.

Hafif derecede böbrek yetmezliği ile birlikte multipl miyelom veya mantle hücreli lenfoması olan hastalar için doz ayarlamaları gerekli değildir.

Aşağıdaki doz ayarlamaları tedavinin başlangıcında, orta veya şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için tedavi başlangıcında ve tedavi boyunca önerilir.

Son dönem böbrek yetmezliği ($Kl_{KR} < 30$ mL/dk, diyaliz gerektiren) ile ilgili faz 3 çalışma deneyimi bulunmamaktadır.

Multipl Miyelom

Böbrek fonksiyonu ((Kreatinin Klerensi (Kl_{KR}))	Doz ayarlaması (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde)
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg ¹
Ağır derecede böbrek bozukluğunda ($Kl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg veya Gün aşırı 15 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) ($Kl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

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

Mantle Hücreli Lenfoma

Böbrek fonksiyonu (Cockcroft-Gault)	Doz ayarlaması
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg ¹
Ağır derecede böbrek bozukluğunda $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg veya Gün aşırı 15 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

¹ Hasta tedaviye yanıt vermiyorsa ve tedaviyi tolere etmiyorsa, 2 döngüden sonra doz günde bir kez 15 mg'a çıkarılabilir.

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

Karaciğer yetmezliği:

Lenalidomid karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır ve herhangi bir özel doz önerisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlarda güvenlilik sorunları nedeniyle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Halihazırda mevcut farmakokinetik veriler bölüm 5.2’de verilmektedir. Lenalidomid, klinik çalışmalarda 91 yaşına kadar olan multipl miyelom hastalarında ve 88 yaşına kadar olan mantle hücreli lenfoma hastalarında kullanılmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonlarında azalma olasılığı nedeniyle doz seçimine dikkat edilmeli ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Yeni teşhis multipl miyelom: Nakil için uygun olmayan hastalar

75 yaş ve üstü, yeni teşhis multipl miyelom hastalarında tedavi düşünülmeden önce dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Deksametazon ile birlikte lenalidomid tedavisi uygulanan 75 yaş üzeri hastalar için, deksametazon başlangıç dozu her bir 28 günlük siklusun 1., 8., 15. ve 22. günlerinde günde bir kez 20 mg’dır.

Lenalidomid verilen, 75 yaş ve üstü, yeni teşhis multipl miyelom hastalarında, daha yüksek ciddi advers reaksiyon ve tedavinin kesilmesine yol açan advers reaksiyon insidansı görülmüştür.

Lenalidomid kombine tedavisi, genç popülasyona kıyasla 75 yaş üstü yeni teşhis multipl miyelom hastalarında daha az tolere edilmiştir. Bu hastalarda, 75 yaş altı hastalara kıyasla intolerans nedeniyle (3. veya 4. derece advers olaylar ve ciddi advers olaylar) tedavi kesilme oranı daha yüksektir.

Multipl miyelom: önceden en az bir kez tedavi alan hastalar

65 yaş veya üstü multipl miyelom hastalarının yüzdesi, lenalidomid / deksametazon ve plasebo / deksametazon grupları arasında anlamlı olarak farklı değildi. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından genel bir fark gözlenmemiştir ancak yaşlı bireylerin daha eğilimli olması göz ardı edilmemelidir.

Mantle Hücreli Lenfoma

Lenalidomid ile tedavi edilen mantle hücreli lenfoma hastaları için, 65 yaş ve üzerindeki hastalar ve daha genç hastalar arasında etkililik açısından bir fark gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Gebe kadınlar,
- Gebelik önleme programının tüm koşullarına uyulmayan durumlarda, çocuk doğurma

potansiyeli olan kadınlar (bakınız bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 (kanser tedavisini takip eden veya laktasyon sürecindeki amenore çocuk doğurma potansiyelini dışlamaz),
- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği,
- Geçirilmiş bilateral salpingo-ooferektomi veya histerektomi,
- XY genotipi, Turner sendromu, uterus agenezisi.

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, kadın hastaya lenalidomid teslim edilir edilmez hastanın tedaviye 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 ve böbrek bozukluğu gibi uzamış eliminasyon zamanı olan özel popülasyonları dikkate alarak, lenalidomid alan tüm erkek hastalar aşağıdaki koşulları sağlamalıdır:

- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda beklenen teratojenik riski anlamalı,
- Tedavi sırasında ve dozlara ara verildikten ve/veya tedavi kesildikten sonra bir hafta süreyle gebe bir kadınla veya etkili bir doğum yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanması (erkek vazektomi geçirmiş olsa dahi) gerektiğini anlamalı,
- Lenalidomid kullandığı süre içinde ya da lenalidomid kullanmayı bıraktıktan kısa bir süre sonra eğer eşi gebe kalırsa, derhal tedaviden sorumlu hekime haber vermesi gerektiğini ve eşi için, değerlendirme ve tavsiye amacıyla teratoloji konusunda uzman ya da deneyimli bir hekime başvurması 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 salınan 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 nötropenili 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 RİVELİME temin edilmesi, reçete tarihinden itibaren 7 gün içinde gerçekleşmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce

Tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, RİVELİME 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 RİVELİME 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.

Ek önlemler

Hastalar, bu ilacı başka bir kişiye kesinlikle 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 bağıışı yapmamalıdır.

Eğitim malzemeleri, reçeteleme ve dağıtma kısıtlamaları

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. İlacı reçete eden kişi beklenen teratojenik risk hakkında ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında erkek ve kadın hastaları bilgilendirmelidir ve hastalara uygun hasta eğitim broşürü, hasta kartı ve/veya ülkede uygulanan hasta kartı sistemine göre eşdeğer bir materyal sağlamalıdır. Her bir Ulusal Sağlık

Otoritesi ile işbirliği içerisinde ulusal kontrollü dağıtım sistemi uygulamaya koyulmuştur. Bu kontrollü dağıtım sistemi, reçete edilme ve/veya dağıtım için hasta kartı ve/veya eşdeğer bir materyalin kullanımını içermektedir. Tercihen gebelik testi ve reçete yazma ile ilaç dağıtım işlemleri aynı gün olmalıdır. Lenalidomidin çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına dağıtımını, reçetenin yazılmasını takip eden 7 gün içinde ve tıbbi gözetim altında yapılan negatif sonuç veren bir gebelik testini takiben olmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda maksimum 4 hafta süresince ve diğer tüm hastalarda maksimum 12 hafta süresince reçetelenebilir.

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Kardiyovasküler bozukluklar

Miyokard infarktüsü

Lenalidomid alan hastalarda, özellikle bilinen risk faktörü olanlarda ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanırken ilk 12 ay içerisinde, miyokard 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, lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonu, artan venöz tromboemboli riski ile ilişkili olup (çoğunlukla derin ven trombozu ve pulmoner emboli), bu riskin lenalidomidin melfalan ve prednizon ile kombinasyonunda daha az olduğu görülmüştür.

Multipl miyelom, miyelodisplastik sendromlar ve mantle hücreli lenfoma hastalarında, lenalidomid monoterapisi ile tedavi, kombine tedavide lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelomalı hastalara kıyasla daha düşük venöz tromboemboli riski (ağırlıklı olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli) ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Multipl miyelom hastalarında, lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonu, artan arteriyel tromboemboli (ATE) riski ile ilişkili olup (çoğunlukla miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay), bu riskin, lenalidomidin melfalan ve prednizon ile kombinasyonunda daha az olduğu görülmüştür. ATE riski, kombinasyon tedavisinde lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarına kıyasla lenalidomid monoterapisi uygulanan multipl miyelom hastalarında daha düşüktür.

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 hemoglobin 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 sayımla birlikte akyuvar sayımını içeren tam kan sayımı, trombosit sayımı, hemoglobin ve hematokrit değerleri başlangıçta, lenalidomid tedavisinin ilk 8 haftası boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir ölçülmelidir. Mantle hücreli lenfoma hastalarında, izleme planı 3. ve 4. döngülerde 2 haftada bir ve daha sonra her bir döngünün başlangıcında olmalıdır. Doz azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.2).

Hekim, nötropeni tespit edildiği durumlarda, tedavide büyüme faktörlerinin kullanılmasını düşünmelidir. Hastalara febril nöbetlerini derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Hastaların ve hekimlerin, özellikle kanamayı tetikleme olasılığı bulunan tıbbi ürünleri eşzamanlı alan hastalarda peteşi ve epistaksis dahil kanama belirtileri ve semptomlarına karşı dikkatli olmaları tavsiye edilir (bkz.Bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar).

Diğer miyelosupresif ilaçlarla birlikte lenalidomid dikkatle uygulanmalıdır.

- Yeni teşhis multipl miyelom: Düşük doz deksametazon ile birlikte lenalidomid tedavisi uygulanan, nakil için uygun olmayan hastalar

4. derece nötropeni, düşük doz deksametazon ile kombinasyon halindeki lenalidomid gruplarında karşılaştırma grubuna kıyasla daha az gözlenmiştir (melfalan/prednizon/talidomid grubundaki %15'e kıyasla Rd'de [sürekli tedavi] ve Rd18'de [18 haftalık döngüler halinde tedavi] %8,5, bkz. bölüm 4.8). 4. derece febril nötropeni epizodlarının karşılaştırma grubuyla tutarlı olduğu gözlenmiştir (melfalan/prednizon/talidomid kolundaki %0,7'ye kıyasla Rd ve Rd18 lenalidomid/deksametazon uygulanan hastalarda %0,6, bkz. bölüm 4.8).

3. veya 4. derece trombositopeninin karşılaştırma grubuna kıyasla Rd ve Rd18 gruplarında daha az olduğu gözlenmiştir (sırasıyla %8,1'e kıyasla %11,1).

- En az bir tedavi almış 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'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'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 9,9 ve % 1,4; bakınız bölüm 4.8).

- Mantle hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma hastalarında lenalidomid tedavisi kontrol grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek 3. ve 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilendirilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Tiroid bozuklukları

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm olguları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tiroid fonksiyonunu etkileyen eşlik eden koşulların optimal kontrolü önerilir. Başlangıçta ve devamlı olarak tiroid fonksiyonunun izlemi önerilir.

Periferik nöropati

Lenalidomid, yapısal olarak ağır periferik nöropatiyi indüklediği bilinen talidomide benzerdir. Yeni tanı konmuş multipl miyelom tedavisinde uzun süreli lenalidomid kullanımı ile gözlemlenen periferik nöropati sayısında artış olmamıştır.

Tümör alevlenme reaksiyonu ve Tümör lizis sendromu

Lenalidomid anti-neoplastik aktiviteye sahip olduğu için, tümör lizis sendromunun (TLS) komplikasyonları meydana gelebilir. TLS ve tümör alevlenmesi reaksiyonu (TAR), kronik lenfositik lösemi (KLL) olan hastalarda yaygın olarak gözlenirken, lenalidomid ile tedavi edilmiş lenfoma görülen hastalarda yaygın değildir. Lenalidomid ile birlikte tedavi sırasında ölümcül TLS vakaları bildirilmiştir. TLS ve TAR riski taşıyan hastalar, tedaviden önce yüksek tümör yükü bulunan hastalardır. Bu hastalara lenalidomid uygulanırken dikkatli olunması gerekir. Bu hastalar, özellikle ilk döngü veya doz artırımı sırasında yakından izlenmelidir ve uygun önlemler alınmalıdır. TLS, lenalidomid ile tedavi edilen MM hastalarında nadiren bildirilmiştir ve lenalidomid ile tedavi edilen MDS hastalarında hiç bildirilmemiştir.

Tümör yükü

- Mantle hücreli lenfoma

Alternatif tedavi seçenekleri varsa, yüksek tümör yükü bulunan hastaların tedavisinde lenalidomid tavsiye edilmez.

Erken ölüm

MCL-002 çalışmasında, erken ölümlerde belirgin bir genel artış gözlenmiştir (20 hafta içinde). Başlangıçta yüksek tümör yüküne sahip hastalar daha fazla erken ölüm riski altındadır, lenalidomid kolunda 16/81 (%20) erken ölüm ve kontrol kolunda 2/28 (%7) erken ölüm gözlenmiştir. 52 hafta içinde, ilgili rakamlar 32/81 (%40) ve 6/28 (%21) olmuştur (bkz. Bölüm 5.1)

Advers olaylar

MCL-002 çalışmasında, 1. tedavi döngüsü sırasında, lenalidomid grubunda yüksek tümör yükü bulunan 11/81 (%14) hasta tedaviden çekilirken, kontrol grubunda 1/28 (%4) hasta çekilmiştir. Lenalidomid kolunda, 1. tedavi döngüsü sırasında yüksek tümör yüküne sahip hastaların tedaviden çekilmesinin başlıca nedeni 11 hastadan 7'sinde (%64) görülen advers olaylardır.

Bu nedenle, yüksek tümör yüküne sahip hastalar tümör alevlenmesi reaksiyonu (TAR) belirtileri dahil advers reaksiyonlar bakımından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). TAR ile ilgili doz ayarlamaları için bölüm 4.2'ye bakınız. Yüksek tümör yükü, ≥ 5 cm çapında en az bir lezyon ya da ≥ 3 cm çapında 3 lezyon olarak tanımlanmıştır.

Tümör alevlenme reaksiyonu (TAR)

- Mantle hücreli lenfoma

TAR için dikkatli izleme ve değerlendirme önerilir. Tanı sırasında mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) yüksek olan ya da başlangıçta kitlesel (bulky) hastalık (en uzun çapı ≥ 7 cm olan en az bir lezyon) görülen hastalar TAR riski altında olabilir. Tümör alevlenmesi reaksiyonu, hastalığın progresyonunu (PD) taklit edebilir. Seviye 1 ve 2 TAR yaşayan hastalarda MCL-002 ve MCL-001 çalışmalarındaki TAR semptomlarının tedavisi için kortikosteroidler, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve / veya narkotik analjezikler kullanılmıştır. TAR için terapötik önlemler alma kararı, bireysel hastanın dikkatli klinik değerlendirmesinden sonra yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Alerjik reaksiyonlar

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda 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

Lenalidomid kullanımı ile birlikte Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS dahil şiddetli kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalara bu reaksiyonların belirti ve semptomları doktor tarafından bildirilmeli ve eğer bu semptomların ortaya çıkması durumunda derhal tıbbi yardım almaları söylenmelidir. Eksfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya SJS, TEN veya DRESS 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 maligniteler, bazal hücreli veya skuamöz hücreli deri kanserlerini içermektedir. İnvaziv ikinci primer malignitelerin çoğu solid tümör maligniteleridir.

Nakil için uygun olmayan, yeni teşhis multipl miyelom hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda, prednizon ile birlikte melfalana (her bir 100 kişiden 0,36-yılda) kıyasla progresyona kadar melfalan ve prednizon ile birlikte lenalidomid verilen hastalarda (her bir 100 kişiden 1,75-yılda) hematolojik SPM (AML, MDS vakaları) insidans oranında 4,9 kat artış gözlenmiştir.

Prednizon ile birlikte melfalana (her bir 100 kişiden 0,74-yılda) kıyasla melfalan ve prednizon ile birlikte lenalidomid (9 döngü) uygulanan hastalarda (her bir 100 kişiden 1,57-yılda) solid tümör SPM insidans oranında 2,12 katı artış gözlenmiştir.

Progresyona kadar ya da 18 ay süreyle deksametazon ile birlikte lenalidomid uygulanan hastalarda, melfalan ve prednizon ile birlikte talidomide (her bir 100 kişiden 0,79-yılda) kıyasla hematolojik SPM insidans oranı (her bir 100 kişiden 0,16-yılda) artış göstermedi.

Melfalan ve prednizon ile birlikte talidomide (her bir 100 kişiden 1,19-yılda) kıyasla progresyona kadar ya da 18 ay süreyle deksametazon ile birlikte lenalidomid uygulanan hastalarda (her bir 100 kişiden 1,58-yılda) solid tümör SPM insidans oranında 1,3 katı artış gözlenmiştir.

Lenalidomid ile ilişkilendirilen artan sekonder primer maligniteler riski, kök hücre naklinden sonraki YTMM bağlamında da yakından ilişkilidir. Bu risk, henüz tam olarak karakterize edilmiş olmamasına rağmen, böyle bir durumda RİVELİME değerlendirilirken ve kullanılırken göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle AML, MDS ve B-hücresi maligniteleri (Hodgkin lenfoması dahil) olmak üzere hematolojik malignitelerin insidans oranı lenalidomid kolları için her bir 100 kişi-yıl başına 1,31 ve plasebo kolları için her bir 100 kişi-yıl başına 0,58'dir (otolog kök hücre naklinden (OKNH) sonra lenalidomide maruz kalan hastalarda her bir 100 kişiden 1,02-yılda ve OKHN'den sonra lenalidomide maruz kalmamış hastalarda her bir 100 kişiden 0,6- yılda). Solid tümör SPM'lerinin insidans oranı lenalidomid kollarında her bir 100 kişiden 1,36- yılda ve plasebo gruplarında her bir 100 kişiden 1,05 yıldadır (OKHN'den sonra lenalidomide maruz kalan hastalarda her bir 100 kişiden 1,26 yılda ve OKHN'den sonra lenalidomide maruz kalmamış hastalarda her bir 100 kişiden 0,6-yılda).

Lenalidomid ile tedaviye başlanmadan önce ikinci primer malignite 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.

Mantle hücreli lenfomada diğer malignitelere progresyon

Mantle hücreli lenfomada, AML, B-hücresi maligniteleri ve melanom dışı deri kanseri (MDDK) potansiyel risklerdir.

Karaciğer Bozuklukları

Lenalidomid ve deksametazon 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 elimine 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.

Nötropenin eşlik ettiği veya etmediği enfeksiyon

Multipl miyelom görülen hastalar, pnömoni dahil enfeksiyonlara yatkındır. Nakil için uygun olmayan YTMM hastalarında, lenalidomidin MPT (melfalan, prednizon, talidomid) ile kombinasyona kıyasla deksametazon ile kombinasyonunda ve otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanmış YTMM hastalarında plaseboya kıyasla lenalidomid idame tedavisi ile daha yüksek enfeksiyon oranı gözlenmiştir. Hastaların üçte birinden azında nötropeni bakımından 3. derece üstü enfeksiyonlar meydana gelmiştir. Enfeksiyonlar bakımından bilinen risk faktörleri bulunan hastalar yakından izlenmelidir. Şiddetin azaltılması için erken tedaviye olanak sağlamak üzere tüm hastalara ilk enfeksiyon belirtisinde (örneğin öksürük, ateş vb.) derhal hekime başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Ciddi herpes zoster ya da hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu dahil lenalidomid uygulanan hastalarda viral reaktivasyon vakaları bildirilmiştir.

Bazı viral reaktivasyon vakaları ölümle sonuçlanmıştır.

Bazı herpes zoster reaktivasyon vakaları dissemine herpes zoster, menenjit herpes zoster ya da oftalmik herpes zoster ile sonuçlanmış olup, lenalidomid tedavisine geçici olarak ara verilmesini veya bu tedaviye kalıcı olarak son verilmesini ve uygun antiviral tedavi gerektirmiştir.

Hepatit B reaktivasyonu, daha önce hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş lenalidomid uygulanan hastalarda nadiren bildirilmiştir. Bu vakaların bazıları akut karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyerek, lenalidomid tedavisinin kesilmesini ve uygun antiviral tedavi uygulanmasını gerektirmiştir. Hepatit B virüsü, lenalidomid ile tedaviye başlamadan önce belirlenmelidir. HBV enfeksiyonu testi pozitif sonuç veren hastalar için, hepatit B tedavisi konusunda uzman bir hekime danışılması tavsiye edilir. Lenalidomid, anti-HBc değeri pozitif, ancak HBsAg değeri negatif olan hastalar dahil daha önce HBV ile enfekte hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, tedavi süresince aktif HBV enfeksiyonu belirtileri ve semptomları bakımından yakından izlenmelidir.

Yeni teşhis multipl miyelom hastaları

Lenalidomid kombinasyon halinde uygulandığında, 75 yaş üstü, Uluslararası Derecelendirme Sistemi (UDS) III. Evre, ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) PS \leq 2 ya da CLcr<60 mL/dk olan hastalarda daha yüksek intolerans oranı (3. ya da 4. derece advers olaylar, ciddi advers olaylar, tedavinin kesilmesi) gözlenmiştir. Hastalar, yaşları, ECOG PS \leq 2 ya da CLcr<60 mL/dk değerleri dikkate alınarak kombinasyon halindeki lenalidomid ile ilgili toleransları bakımından dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Katarakt

Özellikle uzun süreli kullanıldığında, deksametazon ile birlikte lenalidomid alan hastalarda katarakt sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Görme yeteneğinin belirli aralıklarla takip edilmesi tavsiye edilir.

Laktoz intoleransı

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

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 ve 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

Birden fazla 10 mg dozda lenalidomidin tek doz (25 mg) varfarin ile birlikte uygulanmasının toplam lenalidomidin veya R- ve S- varfarinin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. 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 GA (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.

Statinler

Statinler lenalidomid ile uygulandığında aditif olabilecek, artmış bir rabdomiyoliz riski söz konusudur. Tedavinin ilk haftalarında artırılmış klinik ve laboratuvar takip gerekmektedir.

Deksametazon

Tek ya da çoklu deksametazon dozunun (40 mg/gün) eşzamanlı uygulanmasının, lenalidomidin (25 mg/gün) çoklu doz farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır.

P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşimler

Lenalidomid *in vitro* zayıf bir P-gp substratıdır; fakat bir P-gp inhibitörü değildir. Güçlü P-gp inhibitörü olan kinidinin (600 mg, günde iki defa) ya da orta düzeyde P-gp inhibitörü/substratı olan temsirolimusunun (25 mg) çoklu dozlarının eşzamanlı uygulanmasının, lenalidomid (25 mg) farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Lenalidomidin eş zamanlı uygulanması temsirolimusun farmakokinetiğini değiştirmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Hastanın çocuk doğurma potansiyeli olmadığını gösteren güvenilir kanıtlar yoksa, lenalidomid teratojenik potansiyeli sebebiyle gebelik önleme programı altında reçete edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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 açtığı düşünülmektedir.

RİVELİME 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

Sıçanlardaki fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında oral yolla uygulanan ve 500 mg/kg'a (vücut yüzey alanına göre 25 mg ve 10 mg insan dozlarının sırasıyla yaklaşık 200 ila

500 katı) kadar artırılan lenalidomid genel sağlıkta, erkek veya dişi fertilitte parametrelerinde veya erken embriyonik gelişimde herhangi bir advers etkiye neden olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Yeni teşhis multipl miyelom: Düşük doz deksametazon ile birlikte lenalidomid tedavisi uygulanan, nakil için uygun olmayan hastalar

Melfalan, prednizon ve talidomide (MPT) kıyasla düşük doz deksametazon (Rd ve Rd18) ile birlikte lenalidomid tedavisinde daha sık (\geq %5) gözlenen ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

- Pnömoni (%9,8)
- Böbrek yetmezliği (akut dahil) (%6,3)

MPT'ye kıyasla Rd ya da Rd18 ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: diyare (%45,5), yorgunluk (%32,8), sırt ağrısı (%32), asteni (%28,2), uykusuzluk (%27,6), döküntü (%24,3), iştah azalması (%23,1), öksürük (%22,7), yüksek ateş (%21,4) ve kas spazmları (%20,5).

En az bir tedavi almış multipl miyelom

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

Plasebo/deksametazon kombinasyonununa göre lenalidomid/deksametazon kombinasyonunda daha sık gözlenen en şiddetli advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Birleştirilen multipl miyelom klinik çalışmalarında (MM-009 ve MM-010) plasebo ve deksametazona kıyasla lenalidomid ve deksametazon ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar, bitkinlik (%43,9), nütropeni (%42,2), kabızlık (%40,5), diyare (%38,5), kas krampı (%33,4), anemi (%31,4), trombositopeni (%21,5) ve deri döküntüsüdür (%21,2).

Mantle hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma hastalarında lenalidomidin genel güvenlilik profili, bir faz II randomize, kontrollü çalışma olan MCL-002'de 254 hastadan elde edilen verilere dayalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Ayrıca, destekleyici çalışma MCL-001'de bildirilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 2'de verilmiştir.

MCL-002 çalışmasında kontrol koluna kıyasla lenalidomid kolunda daha sık (en az 2'lik yüzde fark ile) gözlenen ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

- Nötropeni (%3,6)
- Pulmoner emboli (%3,6)
- Diyare (%3,6)

MCL-002 çalışmasında kontrol grubuna kıyasla lenalidomid grubunda daha sık meydana gelen, en sık gözlenen advers reaksiyonlar ise nötropeni (%50,9), anemi (%28,7), diyare (%22,8), yorgunluk (%21), kabızlık (%17,4), yüksek ateş (%16,8) ve döküntü (alerjik dermatit dahil) (%16,2) olmuştur.

MCL-002 çalışmasında, erken ölümlerde belirgin bir genel artış gözlenmiştir (20 hafta içinde). Başlangıçta tümör yükü yüksek olan hastaların, erken ölüm riski daha yüksek olup, lenalidomid grubunda 16/81 (%20) erken ölüm ve kontrol grubu 2/28 (%7) erken ölüm gözlenmiştir. 52 hafta içinde, ilgili rakamlar 32/81 (%39,5) ve 6/28 (%21) olmuştur (bkz. bölüm 5.1).

1. tedavi döngüsü sırasında, lenalidomid grubunda yüksek tümör yükü bulunan 11/81 (%14) hasta tedaviden çekilirken, kontrol grubunda 1/28 (%4) hasta çekilmiştir. Lenalidomid grubunda, 1. tedavi döngüsü sırasında yüksek tümör yüküne sahip hastaların tedaviden çekilmesinin başlıca nedeni 11 hastadan 7'sinde (%64) görülen advers olaylardır.

Yüksek tümör yükü, ≥ 5 cm çapında en az bir lezyon ya da ≥ 3 cm çapında 3 lezyon olarak tanımlanmıştır.

İstenmeyen reaksiyonların tablolatırılmış listesi

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen aşağıdaki advers etkiler sistem organ sınıfı ve sıklığa göre sıralanmıştır. Advers reaksiyonlar her bir sıklık grubu içinde azalan sıklık sırasında listelenmektedir. 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 hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar, ana klinik deneylerden herhangi birinde gözlenen en yüksek dereceye göre uygun kategoride aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

MM'de kombinasyon tedavisi için tablo halinde özet

Aşağıdaki tablo, kombinasyon tedavisi ile yapılan multipl miyelom çalışmaları sırasında elde edilen verilere dayalıdır. Bu veriler, temel multipl miyelom çalışmalarında karşılaştırma kollarına kıyasla hastalığın ilerlemesine kadar devam eden lenalidomid içeren kollarında daha uzun tedavi süresine göre ayarlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1. Deksametazon ya da melfalan ve prednizon ile kombinasyon halindeki lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen ADR'ler

Sistem Organ Sınıfı/Tercih Edilen Terim	Tüm ADR'ler/Sıklık	3-4. derece ADR'ler/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<p><u>Çok yaygın:</u> Pnömoni[◇], üst solunum yolu enfeksiyonu[◇], bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar dahil)[◇], nazofarenjit, farenjit, bronşit[◇]</p> <p><u>Yaygın:</u> Sepsis[◇], sinüzit[◇]</p>	<p><u>Yaygın:</u> Pnömoni[◇], bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar dahil)[◇], selülit[◇], sepsis[◇], bronşit[◇]</p>
Benign, malign ve sınıflandırılmamış (kist ve polipler de dahil olmak üzere) neoplazmalar	<p><u>Yaygın olmayan:</u> Bazal hücre karsinomu^{^,◇}, skuamöz cilt kanseri^{^,◇,*}</p>	<p><u>Yaygın:</u> Akut miyeloid lösemi[◇], miyelodisplastik sendrom[◇], skuamöz cilt hücre karsinomu^{^,◇,**}</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> T-hücresi tipi akut lösemi[◇], bazal hücre karsinomu^{^,◇}, tümör lizis sendromu</p>
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Nötropeni^{^,◇}, trombositopeni^{^,◇}, anemi[◇], hemorajik bozukluk[^], lökopeni</p> <p><u>Yaygın:</u> Febril nötropeni^{^,◇}, pansitopeni[◇],</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Hemoliz, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik anemi</p>	<p><u>Çok yaygın:</u> Nötropeni^{^,◇}, trombositopeni^{^,◇}, anemi[◇], lökopeni</p> <p><u>Yaygın:</u> Febril nötropeni^{^,◇}, pansitopeni[◇], hemolitik anemi</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Hiperkoagülasyon, koagülopati</p>
Bağışıklık sistemi hastalıkları	<p><u>Yaygın olmayan:</u> Aşırı duyarlılık[^]</p>	
Endokrin hastalıkları	<p><u>Yaygın:</u> Hipotiroidizm</p>	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Hipokalemi[◇], hiperglisemi, hipokalsemi[◇], iştah azalması, kilo kaybı</p> <p><u>Yaygın:</u> Hipomagnezemi,</p>	<p><u>Yaygın:</u> Hipokalemi[◇], hiperglisemi, hipokalsemi[◇], diabetes mellitus[◇], hipofosfatemi, hiponatremi[◇], hiperürisemi, gut, iştah azalması, kilo kaybı</p>

	hiperürisemi, dehidrasyon [◊] , hiperkalsemi ⁺	
Psikiyatrik hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Depresyon, uykusuzluk <u>Yaygın olmayan:</u> Libido kaybı	<u>Yaygın:</u> Depresyon, uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Periferik nöropatiler (motor nöropati hariç), baş dönmesi, titreme, disguzi, baş ağrısı <u>Yaygın:</u> Ataksi, denge bozukluğu	<u>Yaygın:</u> Serebrovasküler olay [◊] , baş dönmesi, senkop <u>Yaygın olmayan:</u> İntrakraniyal hemoraji [^] , geçici iskemik atak, serebral iskemi
Göz hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Katarakt, bulanık görme <u>Yaygın:</u> Görme keskinliğinin azalması	<u>Yaygın:</u> Katarakt <u>Yaygın olmayan:</u> Körlük
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Sağrlık (hipoakuzi dahil), tinnitus	
Kardiyak hastalıklar	<u>Yaygın:</u> Atriyal fibrilasyon [◊] , bradikardi <u>Yaygın olmayan:</u> Aritmi, QT uzaması, atriyal flater, ventriküler ekstrasistoller	<u>Yaygın:</u> Miyokard enfarktüsü (akut dahil) [^] ◊, atriyal fibrilasyon [◊] , konjestif kalp yetmezliği [◊] , taşikardi, kalp yetmezliği [◊] , miyokard iskemisi [◊]
Vasküler hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Venöz tromboembolik olaylar, çoğunlukla derin ven trombozu ve pulmoner emboli ^{^,◊} <u>Yaygın:</u> Hipotansiyon [◊] , hipertansiyon, ekimoz [^]	<u>Çok yaygın:</u> Venöz tromboembolik olaylar, çoğunlukla derin ven trombozu ve pulmoner emboli ^{^,◊} <u>Yaygın:</u> Vaskülit <u>Yaygın olmayan:</u> İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinüs trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Dispne [◊] , epistaksis [^]	<u>Yaygın:</u> Solunum sıkıntısı [◊] , dispne [◊]

Gastrointestinal hastalıklar	<p><u>Çok yaygın:</u> Diyare[◇], kabızlık[◇], karın ağrısı[◇], bulantı, kusma, dispepsi</p> <p><u>Yaygın:</u> Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroidal hemoraji, peptik ülser hemorajisi ve gingival kanama dahil)[^], ağız kuruluğu, stomatit, disfaji</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Kolit, çekum iltihabı</p>	<p><u>Yaygın:</u> Diyare[◇], kabızlık[◇], karın ağrısı[◇], bulantı, kusma</p>
Hepato-bilier hastalıklar	<p><u>Yaygın:</u> Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik[◇]</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Karaciğer yetmezliği[^]</p>	<p><u>Yaygın:</u> Kolestaz[◇], karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik[◇]</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Karaciğer yetmezliği[^]</p>
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Döküntüler, kaşıntı</p> <p><u>Yaygın:</u> Ürtiker, hiperhidroz, cilt kuruluğu, cilt hiperpigmentasyonu, egzema, eritem</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Ciltte renk değişimi, fotosensitivite reaksiyonu</p>	<p><u>Yaygın:</u> Döküntüler</p>
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Kas spazmları, kemik ağrısı[◇], kas-iskelet ve bağ doku ağrısı ve rahatsızlığı (sırt ağrısı dahil[◇]), artralji[◇]</p> <p><u>Yaygın:</u> Kas güçsüzlüğü, eklemde şişlik, miyalji</p>	<p><u>Yaygın:</u> Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı[◇], kas-iskelet ve bağ doku ağrısı ve rahatsızlığı (sırt ağrısı dahil[◇])</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Eklemde şişlik</p>
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Böbrek yetmezliği (akut dahil)[◇]</p> <p><u>Yaygın:</u> Hematüri[^], üriner retansiyon, üriner inkontinans</p>	<p><u>Yaygın olmayan:</u> Renal tübüler nekroz</p>

	<u>Yaygın olmayan:</u> Edinilmiş fanconi sendromu	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Eretil disfonksiyon	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Yorgunluk [◇] , ödem (periferik ödem dahil), yüksek ateş [◇] , asteni, grip benzeri hastalık sendromu (yüksek ateş, öksürük, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve titremeler dahil) <u>Yaygın:</u> Göğüs ağrısı, letarji	<u>Yaygın:</u> Yorgunluk [◇] , yüksek ateş [◇] , asteni
Araştırmalar	<u>Yaygın:</u> C-reaktif proteini artışı	
Yaralanma ve zehirlenme	<u>Yaygın:</u> Düşme, kontüzyon [^]	

[^]Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklama için bölüm 4.8'e bakınız.

[◇] Deksametazon ya da melfalan ve prednizon ile kombinasyon halindeki lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen ciddi advers reaksiyonlar

⁺ Yalnızca ciddi advers ilaç reaksiyonlarına uygulanır

* Kontrollere kıyasla lenalidomid/deksametazon ile daha önce tedavi edilmiş miyelom hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda skuamöz cilt kanseri bildirilmiştir

** Kontrollere kıyasla lenalidomid/deksametazon uygulanan, yeni teşhis miyelom hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda ciltte skuamöz hücreli karsinom bildirilmiştir.

Monoterapiden elde edilen istenmeyen reaksiyonların tablolştırılmış listesi

Aşağıdaki tablo mantle hücreli lenfoma monoterapisi sırasında ana çalışmada toplanan verilerden elde edilmiştir.

Tablo 2. Lenalidomid ile tedavi edilen mantle hücreli lenfoma hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	
	Tüm ADR'ler/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfastasyonlar	<u>Çok yaygın:</u> Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar dahil) [◇] , nazofarenjit, pnömoni [◇] <u>Yaygın:</u> Sinüzit	<u>Yaygın:</u> Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar dahil) [◇] , pnömoni [◇]

Benign, malign ve sınıflandırılmamış (kist ve polipler de dahil olmak üzere) neoplazmalar	<u>Yaygın:</u> Tümör alevlenmesi	<u>Yaygın:</u> Tümör alevlenmesi, deri skuamöz hücre karsinomu ^{^,◇} , bazal hücre karsinomu ^{^,◇}
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Trombositopeni [^] , nötropeni ^{^,◇} , lökopeni [◇] , anemi [◇] <u>Yaygın:</u> Febril nötropeni ^{^,◇}	<u>Çok yaygın:</u> Trombositopeni [^] , nötropeni ^{^,◇} , anemi [◇] <u>Yaygın:</u> Febril nötropeni ^{^,◇} , lökopeni [◇]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> İştah azalması, kilo kaybı, hipokalemi <u>Yaygın:</u> Dehidratasyon [◇]	<u>Yaygın:</u> Dehidratasyon [◇] , Hiponatremi, hipokalsemi
Psikiyatrik hastalıklar	<u>Yaygın:</u> Uykusuzluk	
Sinir sistemi hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Disguzi, baş ağrısı, periferik nöropati	<u>Yaygın:</u> Periferik duysal nöropati, letarji
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Vertigo	
Kardiyak hastalıklar		<u>Yaygın:</u> Miyokard enfarktüsü (akut dahil) ^{^,◇} , kalp yetmezliği
Vasküler hastalıklar	<u>Yaygın:</u> Hipotansiyon [◇]	<u>Yaygın:</u> Derin ven trombozu [◇] , pulmoner emboli ^{^,◇} , hipotansiyon [◇]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Dispne [◇]	<u>Yaygın:</u> Dispne [◇]
Gastrointestinal hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Diyare [◇] , bulantı [◇] , kusma [◇] , kabızlık <u>Yaygın:</u> Karın ağrısı [◇]	<u>Yaygın:</u> Diyare [◇] , karın ağrısı [◇] , kabızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Deri döküntüsü (alerjik dermatit dahil), pirürit</p> <p><u>Yaygın:</u> Gece terlemesi, cilt kuruluğu</p>	<p><u>Yaygın:</u> Deri döküntüsü</p>
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<p><u>Çok yaygın:</u> Kas spazmı, sırt ağrısı</p> <p><u>Yaygın:</u> Artralji, kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde ağrı[◇]</p>	<p><u>Yaygın:</u> Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü[◇], artralji, ekstremitelerde ağrı</p>
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		<p><u>Yaygın:</u> Böbrek yetmezliği[◇]</p>
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<p><u>Çok yaygın:</u> Yorgunluk, asteni[◇], periferik ödem, grip benzeri hastalık (yüksek ateş[◇], öksürük dahil),</p> <p><u>Yaygın:</u> Ürperme</p>	<p><u>Yaygın:</u> Yüksek ateş[◇], asteni[◇], yorgunluk</p>

^ Seçilmiş advers reaksiyonlar ile ilgili açıklama için bölüm 4.8'e bakınız

◇ Mantle hücreli lenfoma klinik çalışmalarında ciddi olarak bildirilen advers olaylar

Mantle hücreli lenfoma için uygulanan algoritma:

- Mantle hücreli lenfoma kontrollü faz II çalışması
 - Lenalidomid kolundaki hastaların \geq %5'inde tedavi sırasında ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ile kontrol kolu arasında orantılı olarak en az %2 fark
 - Lenalidomid kolundaki hastaların \geq %1'inde tedavi sırasında ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ile kontrol kolu arasında orantılı olarak en az %1 fark
 - Lenalidomid kolundaki hastaların \geq %1'inde tedavi sırasında ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ile kontrol kolu arasında orantılı olarak en az %1 fark
- Mantle hücreli lenfoma tek kollu faz II çalışması
 - Hastaların \geq %5'inde tedavi sırasında ortaya çıkan tüm advers olaylar
 - 2 ya da daha fazla hastada bildirilen, tedavi sırasında ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
 - 2 ya da daha fazla hastada bildirilen, tedavi sırasında ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar

Pazarlama sonrası advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Temel klinik çalışmalar sonucu tanımlanmış yukarıdaki advers reaksiyonların yanı sıra, pazarlama sonrası elde edilen veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 3. Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen ADR'ler

Sistem Organ Sınıfı/Tercih Edilen Terim	Tüm ADR'ler/Sıklık	3-4. derece ADR'ler/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<u>Bilinmeyen:</u> Herpes zoster ve hepatit B virüsü reaktivasyonu dahil viral enfeksiyonlar	<u>Bilinmeyen:</u> Herpes zoster ve hepatit B virüsü reaktivasyonu dahil viral enfeksiyonlar
Benign, malign ve sınıflandırılmamış (kist ve polipler de dahil olmak üzere) neoplazmalar		<u>Seyrek:</u> Tümör lizis sendromu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<u>Bilinmeyen:</u> Edinilmiş hemofili	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	<u>Bilinmeyen:</u> Katı organ nakli reddi	
Endokrin hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Hipertiroidizm	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		<u>Bilinmeyen:</u> İnterstisyel pnömonit
Gastrointestinal hastalıklar		<u>Bilinmeyen:</u> Pankreatit, gastrointestinal perforasyon (divertiküler, intestinal ve kalın bağırsak perforasyonları dahil)^
Hepato-bilier hastalıklar	<u>Bilinmeyen:</u> Akut karaciğer yetmezliği^, toksik hepatit^, sitolitik hepatit^, kolestatik hepatit^, karma sitolitik/kolestatik hepatit^	<u>Bilinmeyen:</u> Akut karaciğer yetmezliği^, toksik hepatit^
Deri ve deri altı doku hastalıkları		<u>Yaygın olmayan:</u> Anjiyoödem <u>Seyrek:</u> Stevens-Johnson sendromu^ toksik epidermal nekroliz^

		<u>Bilinmeyen:</u> Lökositoklastik vaskülit, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS)^
--	--	--

^ Seçilmiş advers reaksiyonlar ile ilgili açıklama için bölüm 4.8'e bakınız

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

Yeni teşhis multipl miyelom: Düşük doz deksametazon ile birlikte lenalidomid tedavisi uygulanan, nakil için uygun olmayan hastalar

Yeni teşhis multipl miyelom hastalarında düşük doz deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, daha düşük oranda 4. derece nötropeni ile ilişkilendirilmektedir (MPT'ye (%15) kıyasla Rd ve Rd18'de %8,5). 4. derece febril nötropeni nadiren gözlenmiştir (MPT'deki %0,7'ye kıyasla Rd ve Rd18'de %0,6).

Yeni teşhis multipl miyelom hastalarında düşük doz deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, daha düşük oranda 3. ve 4. derece trombositopeni ile ilişkilendirilmektedir (MPT'ye (%11) kıyasla Rd ve Rd18'de %8,1).

Multipl miyelom: En az bir kere tedavi görmüş hastalar

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'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'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 9,9 ve %1,4).

Mantle hücreli lenfoma hastaları

Mantle hücreli lenfoma hastalarında, lenalidomid daha yüksek 3. ya da 4. derece nütropeni insidansı ile ilişkilendirilmektedir (faz II çalışmasında kontrol kolundaki hastalarda gözlenen %33,7 oranına kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %43,7). 3. ya da 4. derece febril nütropeni epizodları, kontrol kolundaki hastalarda gözlenen %2,4'e kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %6'sında gözlenmiştir.

Venöz tromboembolizm

Multipl miyelomlu hastalarda deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu kullanımı artmış derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskiyle ilişkilidir; bu risk, lenalidomid ve melfalan ve prednizon kombinasyonu ile tedavi gören hastalarda veya multipl miyelom hastalarında, lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen miyelodisplastik sendromlu ve mantle hücreli lenfomalı hastalarda daha düşük düzeydedir (bakınız bölüm 4.5).

Eritropoetik ilaçların eşzamanlı uygulanması veya geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü de bu hastalardaki trombotik riski artırabilir.

Miyokard infarktüsü

Özellikle bilinen risk faktörlerine sahip lenalidomid kullanan hastalarda miyokard 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 yolu hastalıkları (hematüri); yaralanma ve zehirlenme 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

Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve DRESS bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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.

Akut miyeloid lösemi (AML)

- Multipl miyelom

Yeni teşhis edilmiş multipl miyelom klinik çalışmalarında, melfalan ile kombinasyon halinde lenalidomid tedavisi alan hastalarda veya yüksek doz melfalan ve OKHT'den hemen sonra AML vakaları gözlenmiştir (bakınız bölüm 4.4). Bu artış, melfalan ve prednizon ile talidomid kombinasyonuna kıyasla, düşük doz deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu alan yeni teşhis multipl miyelom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiştir.

Karaciğer bozuklukları

Aşağıdaki pazarlama sonrası advers reaksiyonlar bildirilmiştir (sıklık bilinmiyor):

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

Rabdomiyoliz

Bir kısmı statin ile birlikte, lenalidomid verildiğinde meydana gelen, nadir rabdomiyoliz vakaları gözlenmiştir.

Tiroid bozuklukları

Hipotiroidizm ve hipertiroidizm olguları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4 Tiroid bozuklukları).

Tümör alevlenmesi reaksiyonu ve tümör lizis sendromu

MCL-002 çalışmasında, kontrol kolundaki %0'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'u TAR yaşamıştır. Olayların çoğu 1. döngüde meydana gelmiş ve tümü tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilmiş olup, bildirimlerin çoğu 1. ya da 2. derecedir. Tanı sırasında MIPI'si yüksek ya da başlangıçta kitlesel (bulky) hastalık (en uzun çapı ≥ 7 cm olan en az bir lezyon) görülen hastalar TAR riski altında olabilir. MCL-002 çalışmasında, TLS iki tedavi kolunun her birinde bir hastada bildirilmiştir. Destekleyici çalışma MCL-001'de ise, hastaların yaklaşık %10'u TAR yaşamıştır: tüm bildirimler şiddet olarak 1. ya da 2. derece olup, tümü tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Olayların çoğu döngü 1'de meydana gelmiştir. MCL-001 çalışmasında herhangi bir TLS bildirilmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Gastrointestinal bozukluklar

Lenalidomid ile tedavi sırasında gastrointestinal perforasyonlar bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyonlar septik komplikasyonlara yol açabilir ve ölümcül sonuçlarla ilişkili olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

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, multipl miyelomlu 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: Diğer immüsupresanlar

ATC kodu: L04AX04

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, mantle hücreli lenfoma 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 aracılığıyla fetal hemoglobin üretimini artırır ve monositler aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinlerin (örneğin, TNF- α ve IL-6) üretimini inhibe eder.

Lenalidomid doğrudan, deoksiribonükleik asit (DNA) tamir proteini 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) ve cullin regülatörü 1'den (Rod) oluşan cullin halkası E3 ubiquitin ligaz enzim kompleksinin bir bileşeni olan sereblona bağlanır. Lenalidomidin varlığında, sereblon, lenfoid transkripsiyon faktörleri olan Aiolos ve Ikaros substrat proteinlerine bağlanarak, bunların ubiquitinasyonuna ve daha sonra degradasyonuna neden olur ve böylece sitotoksik ve immünmodülatör etkiler sağlar.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Lenalidomid etkililiği ve güvenliliği yeni teşhis multipl miyelomda beş faz III çalışmasında, tedaviye cevap vermeyen nükseden multipl miyelomda iki faz III çalışmasında ve mantle hücreli lenfomada bir faz II çalışmasında aşağıda açıklandığı şekilde değerlendirilmiştir.

Yeni teşhis multipl miyelom

- Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda deksametazon ile birlikte lenalidomid kombinasyonu

Lenalidomidin güvenliliği ve etkililiği, en az 65 yaş veya üzeri ya da 65 yaşından küçük ise kök hücre naklini reddettikleri için kök hücre nakline aday olmamış veya maliyet ya da diğer bir sebeple kök hücre naklinin uygun olmadığı hastalar ile yapılan bir faz III, çok merkezli, randomize, açık, 3 gruplu çalışmada (MM-020) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada (MM-020), 2 farklı süre (yani progresif hastalığa kadar (Rd grubu) ya da 28 günlük on sekiz döngüye kadar olan süre [72 hafta, Rd18 grubu]) boyunca verilen lenalidomid ve deksametazon (Rd),

42 günlük maksimum on iki döngü (72 hafta) süreyle melfalan, prednizon ve talidomid (MPT) ile karşılaştırılmıştır. Hastalar 3 tedavi grubundan 1'ine randomize edilmiştir (1:1:1). Hastalar randomizasyonda yaşa (<75'e karşı >75 yaş), evreye (UDS Evreleri I ve II'ye karşı Evre III) ve ülkeye göre gruplandırılmıştır.

Rd ve Rd18 gruplarındaki hastalara, protokol grubuna göre 28 günlük döngünün 1 ila 21. günlerinde günde bir kez 25 mg lenalidomid verilmiştir. Deksametazon 40 mg dozu, 28 günlük her bir döngünün 1., 8., 15. ve 22. günlerinde günde bir kez uygulanmıştır. Rd ve Rd18 için başlangıç dozu ve rejimi yaşa ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmıştır (bkz. bölüm 4.2). 75 yaş üstü hastalara her bir 28 günlük döngünün 1., 8., 15. ve 22. günlerinde günde bir kez 20 mg deksametazon dozu uygulanmıştır. Tüm hastalara çalışma süresince profilaktik antikoagülasyon (düşük molekül ağırlıklı heparin, varfarin, heparin, düşük doz aspirin) uygulanmıştır.

Çalışmanın primer etkinlik sonlanım noktası progresyon olmadan sağkalımdır (PFS). Çalışmaya kaydolun 1623 hastadan 535 hasta Rd, 541 hasta Rd18 ve 547 hasta da MPT gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların demografik ve hastalıkla ilişkili başlangıç özellikleri 3 grubun tümünde iyi dengelenmiştir. Genel olarak, çalışmaya katılan hastaların ileri evre hastalığı vardı: toplam çalışma popülasyonunun %41'inde UDS evre III, %9'unda ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi [CLCr]< 30 mL/dk). Medyan yaş 3 grupta 73 olarak belirlenmiştir.

Son veri toplama tarihinin 3 Mart 2014 ve sağ kalan tüm hastalar için medyan takip süresinin 45,5 ay olduğu güncellenmiş PFS, PFS2 ve OS analizinde çalışma sonuçları Tablo 4'te sunulmaktadır:

Tablo 4. Genel etkinlik verilerinin özeti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Araştırmacının değerlendirdiği PFS- (ay)			
Medyan ^a PFS süresi, ay (%95 CI) ^b	26 (20,7, 29,7)	21 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
HR [%95 CI] ^c ; p-değeri ^d			
Rd'ye karşı MPT	0,69 (0,59, 0,8); <0,001		
Rd'ye karşı Rd18	0,71 (0,61, 0,83); <0,001		
Rd18'e karşı MPT	0,99 (0,86, 1,14); 0,866		
PFS2^e - (ay)			
Medyan ^a PFS2 süresi, ay (%95 CI) ^b	42,9 (38,1, 47,4)	40 (36,2, 44,2)	35 (30,4, 37,8)
HR [%95 CI] ^c ; p-değeri ^d			
Rd'ye karşı MPT	0,74 (0,63, 0,86); <0,001		
Rd'ye karşı Rd18	0,92 (0,78, 1,08); 0,316		
Rd18'e karşı MPT	0,8 (0,69, 0,93); 0,004		
Genel sağkalım (ay)			
Medyan ^a OS süresi, ay (%95 CI) ^b	58,9 (56, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52)

HR [%95 CI] ^c ; p-değeri ^d			
Rd'ye karşı MPT	0,75 (0,62, 0,9); 0,002		
Rd'ye karşı Rd18	0,91 (0,75, 1,09); 0,305		
Rd18'e karşı MPT	0,83 (0,69, 0,99); 0,034		
Takip (ay)			
Medyan ^f (min, maks): tüm hastalar	40,8 (0, 65,9)	40,1 (0,4, 65,7)	38,7 (0, 64,2)
Miyelom yanıtı^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Genel yanıt: CR, VGPR ya da PR	402 (75,1)	341 (62,3)	397 (73,4)
Yanıt süresi - (ay)^h			
Medyan ^a (%95 CI) ^b	35 (27,9, 43,4)	22,1 (20,3, 24)	22,3 (20,2, 24,9)

AMT = antimiyelom tedavisi; CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; d = düşük doz deksametazon; HR = tehlike oranı; IMWG = Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu; IRAC = Bağımsız Yanıt Karar Komitesi; M = melfalan; maks = maksimum; min = minimum; NE = hesaplanamayan; OS = genel sağkalım; P = prednizon; PFS = progresyon olmadan sağkalım; PR = kısmi yanıt; R = lenalidomid; Rd = progresif hastalık belgelendirmesine kadar verilen Rd; Rd18 = 18 döngü boyunca verilen Rd; SE = standart hata; T = talidomid; VGPR = çok iyi kısmi yanıt.

^a Medyan değeri, Kaplan-Meier hesabına dayalıdır.

^b %95 CI yaklaşık medyan değeridir.

^c Endike tedavi grupları ile ilişkili tehlike fonksiyonlarının karşılaştırıldığı Cox orantılı tehlikeler modeline dayalıdır.

^d p-değeri, endike tedavi grupları arasındaki Kaplan-Meier eğrisi farklarının katmansız log rank testine dayalıdır.

^e Araştırma sonlanım noktası (PFS2).

^f Medyan, sansürleme bakımından ayarlama olmaksızın tek değişkenli bir istatistiktir.

^g Çalışmanın tedavi fazında karara varılan yanıtla ilişkin en iyi değerlendirme (her bir yanıt kategorisine ait tanımlar için, son veri toplama tarihi = 24 Mayıs 2013).

^h Son veri toplama tarihi: 24 Mayıs 2013

Destekleyici yeni teşhis multipl miyelom çalışmaları

445 yeni teşhis multipl miyelom hastası ile açık, randomize, çok merkezli bir faz III çalışması (ECOG E4A03) gerçekleştirilmiştir; 222 hasta lenalidomid/düşük doz deksametazon koluna ve 223 hasta da lenalidomid/standart doz deksametazon koluna randomize edilmiştir. Lenalidomid/standart doz deksametazon koluna randomize edilmiş hastalara, ilk dört döngü boyunca her bir 28 günlük döngünün 1 ila 21. günlerinde 25 mg/gün lenalidomid artı her bir 28 günlük döngünün 1 ila 4., 9 ila 12. ve 17. ila 20. günlerinde 40 mg/gün deksametazon verilmiştir. Lenalidomid/düşük doz deksametazon koluna randomize edilmiş hastalara ise, her bir 28 günlük döngünün 1 ila 21. günlerinde 25 mg/gün lenalidomid artı her bir 28 günlük döngünün 1., 8., 15. ve 22. günlerinde 40 mg/gün düşük doz deksametazon verilmiştir. Lenalidomid/standart doz deksametazon kolundaki 65 hastaya (%29,3) kıyasla

lenalidomid/düşük doz deksametazon grubunda 20 hastada (%9,1) en az bir kez dozun kesilmesi gerekmiştir.

Bir post-hoc analizde, 72,3 hafta medyan takip süresi için yeni teşhis multipl miyelom hasta popülasyonunda lenalidomid/standart doz deksametazon koluna %19,3 (43/223) kıyasla lenalidomid/düşük doz deksametazon kolunda %6,8 (15/220) daha düşük mortalite gözlenmiştir.

Ancak, daha uzun takip süresinde, lenalidomid/düşük doz deksametazonu destekleyen genel sağlık farkı azalma eğilimindedir.

Önceden en az bir tedavi almış Multipl miyelom

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliliği, 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 uygulanan MM-009 ve MM-010 çalışmalarında 353 hastadan, %45,6'sı 65 yaş ve üstüydü. MM-009 ve MM-010 çalışmalarında değerlendirilen 704 hastadan, %44,6'sı 65 yaş ve üstüydü.

Her iki çalışmada, lenalidomid/deksametazon (len/deks) 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/deks) 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 süreydi (TTP). MM-009 çalışmasında, lenalidomid/deksametazon grubunda 177 hasta ve plasebo/deksametazon grubunda 176 hasta olmak üzere toplam 353 hasta değerlendirilmiştir. MM-010 çalışmasında lenalidomid/deksametazon grubunda 176 ve plasebo/deksametazon grubunda 175 hasta olmak üzere toplam 351 hasta değerlendirilmiştir.

Her iki çalışmada da başlangıç demografik özellikleri ve hastalıkla ilişkili özellikler lenalidomid/deksametazon ve plasebo/deksametazon grupları arasında benzer bulunmuştur. Her iki hasta popülasyonunun erkek/kadın oranı benzer olup, medyan yaş 63'tür. Önceki tedavilerin sayısı ve tipi gibi ECOG performansı statüsü de her iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Her iki çalışmanın önceden planlanan ara analizleri, TTP (medyan 98 haftalık takip süresi) için len/deks tek başına deksametazona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün

($p < 0,00001$) olduğunu göstermiştir. Len/deks kolundaki tam yanıt ve genel yanıt oranları da her iki çalışmada plasebo/deks kolundakinden anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu analizlerin sonuçları plasebo/deks grubundaki hastaların takip eden dönemde len/deks kombinasyonu ile tedavi almasına olanak sağlamak amacıyla, her iki çalışmada da körlemenin kaldırılmasına yol açmıştır.

Medyan 130,7 haftalık takip süresi ile uzatılmış bir takip etkililik analizi yürütülmüştür. Tablo 5'te, MM-009 ve MM-010 çalışmalarından birleştirilen takip etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Bu birleştirilmiş ve uzatılmış takip analizinde, medyan TTP, plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki (N=351) 20,1 hafta (%95 CI: 17,7, 20,3) süresine kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda (N=353) 60,1 haftadır (%95 CI: 44,3, 73,1). Medyan progresyon olmadan sağkalım ise plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki 20 hafta (%95 CI: 16,1, 20,1) süresine kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda 48,1 haftadır (%95 CI: 36,4, 62,1). Medyan tedavi süresi lenalidomid/deksametazon için 44 hafta (min: 0,1, maks: 254,9) ve plasebo/deksametazon için 23,1 haftadır (min: 0,3, maks: 238,1). Her iki çalışmada lenalidomid/deksametazon kolundaki tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR) ve genel yanıt (CR+PR) oranları, plasebo/deksametazon kolundan anlamlı ölçüde daha yüksek olmuştur.

Birleştirilmiş çalışmaların uzatılmış takip analizinde medyan genel sağkalım, plasebo/deksametazon ile tedavi edilmiş hastalardaki 136,4 haftaya (%95 CI: 113,1, 161,7) kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilmiş hastalarda 164,3 haftadır (%95 CI: 145,1, 192,6). Plasebo/deksametazon koluna randomize edilmiş 351 hastadan 170'ine hastalığın ilerlemesinden sonra ya da çalışmalarda körleme kaldırıldıktan sonra lenalidomid verilmesine rağmen, birleştirilmiş genel sağkalım analizi, plasebo/deksametazona kıyasla lenalidomid/deksametazon için istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı (HR = 0,833, %95 CI = [0,687, 1,009], $p=0,045$) ortaya koymuştur.

Tablo 5: Uzatılmış takibin bitiş tarihi itibarıyla Etkililik Analiz Sonuçlarının Özeti - MM-009 ve MM-010 Havuzlanmış Çalışmalarının Birleştirilmiş Verilerinin Analizi (bitiş tarihleri sırasıyla 23 Temmuz 2008 ve 2 Mart 2008)

Sonlanım Noktası	len/deks (N=353)	Plasebo/deks (N=351)	Risk Oranı [%95 GA*], p-değeri ^a
Olaya Kadar Geçen Süre			
Progresyona kadar geçen süre Medyan [%95 GA], hafta	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,35 [0,287, 0,426], $p < 0,001$
Progresyonsuz sağkalım Medyan [%95 GA], hafta	48,1 [36,4, 62,1]	20 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 473] $p < 0,001$
Genel sağkalım Medyan [%95 GA], hafta 1- yıllık 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 GA*], 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, 11,8], p < 0,001

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

b: Çift yönlü devamlılığı- düzeltilmiş ki-kare testi

*GA= Güven Aralığı

Mantle hücreli lenfoma

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliliği, son rejime cevap vermeyen veya bir ila üç kez nüks yaşayan hastalarda araştırmacının seçtiği tek ajana karşı faz II, çok merkezli, randomize açık bir çalışmada mantle hücreli lenfoma hastalarında değerlendirilmiştir (çalışma MCL-002).

Histolojik olarak kanıtlanmış MHL ve CT-ölçülebilir hastalığı görülen en az 18 yaş hastalar kaydedilmiştir. Hastaların en az bir önceki kombinasyon kemoterapi rejimi ile yeterli ön tedaviye tabi tutulmuş olması gerekiyordu. Ayrıca, hastaların çalışmaya dahil edildikleri sırada yoğun kemoterapi ve/veya nakile uygun olmamaları gerekiyordu. Hastalar lenalidomid ya da kontrol koluna 2:1 oranında randomize edilmiştir. Araştırmacının tedavi tercihi randomizasyondan önce seçilmiş olup, klorambusil, sitarabin, rituksimab, fludarabin ya da gemsitabin ile monoterapiden oluşuyordu.

Lenalidomid progresyona ya da kabul edilemez toksisiteye kadar tekrarlanan 28 günlük döngülerin ilk 21 günü boyunca (1. gün ila 21. gün) günde bir kez oral yolla 25 mg dozunda uygulanmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara aynı programa göre günde 10 mg lenalidomid olmak üzere daha düşük başlangıç dozu verilecekti.

Başlangıç demografik özellikler, lenalidomid kolu ile kontrol kolu arasında benzer bulunmuştur. Her iki hasta popülasyonunun erkek/kadın oranı benzer olup, medyan yaş 68,5'tir. Önceki tedavilerin sayısında olduğu gibi ECOG performansı statüsü de her iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Çalışma MCL-002'nin primer etkililik sonlanım noktası progresyon olmadan sağkalımdır (PFS).

Tedavisi Planlanan (ITT) popülasyona ait etkililik sonuçları Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilmiş olup, aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Tablo 6. MCL-002 çalışmasının tedavi amaçlı popülasyonuna ait etkililik sonuçlarının özeti

	Lenalidomid Grubu	Kontrol Grubu
	N=170	N=84
PFS	37,6 [24, 52,6]	22,7 [15,9, 30,1]
PFS, medyan^a [% 95 CI]^b (hafta)		
Sıralı HR [% 95 CI]^c	0,61 [0,44, 0,84]	
Sıralı log-rank testi, p-değeri ^c	0,004	
Yanıtlayıcı^a, n (%)		
Tam yanıt (CR)	8 (4,7)	0(0)
Kısmi yanıt (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Kararlı hastalık (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Aşamalı hastalık (PD)	34 (20)	26 (31)
Yapılmadı / Kayıp	18 (10,6)	5 (6)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [% 95 CI]^c	68 (40) [32,58, 47,78]	9 (10,7)d [5,02, 19,37]
p-değeri ^c	<0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [% 95 CI]^c	8 (4,7) [2,05, 9,06]	0 (0) [95,7, 100]
p-değeri ^c	0,043	
Yanıt Süresi, medyan^a [% 95 CI] (hafta)	69,6 [41,1, 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Toplam sağkalım		
HR [% 95 CI]^c	0,89 [0,62, 1,28]	
Log-rank test, p değeri	0,52	

CI = güven aralığı; CRR = tam cevap oranı; CR = tam yanıt; CRu = tam yanıt doğrulanmamış; DMC = Veri İzleme Komitesi; ITT = Tedavisi Planlanan; HR = tehlike oranı; KM = Kaplan-Meier; MIPI =Mantle Hücre Lenfoması Uluslararası Prognostik İndeks; NA = uygulanamaz; ORR = genel yanıt oranı; PD = ilerleyen hastalık; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt; SCT = kök hücre transplantasyonu; SD =kararlı hastalık; SE = standart hata.

^a Ortalama KM tahmine dayanıyordu.

^b Ortalama sağkalım süresi aralığı ile ilgili olarak % 95 CI olarak hesaplandı.

^c Ortalama ve medyan, sensör için ayarlanmadan tek değişen istatistiktir.

^dTabakalaşma değişkenleri arasında, tanıdan ilk doza kadar geçen süre (<3 yıl ve ≥ 3 yıl), son sistemik anti-lenfoma tedavisinden ilk doza (<6 ay ve ≥ 6 ay) kadar geçen zaman, SCT öncesi (evet veya hayır) ve başlangıçtaki MIPI (düşük, orta ve yüksek risk).

^e Ardışık test, örneklem boyutu artışı ve yapısal olmayan log-rank testi için birincil analizin yapısal olmayan log-rank testini kullanan bir log-rank test istatistiğinin ağırlıklı ortalamasına dayanıyordu. Ağırlıklar, üçüncü DMC toplantısının yapıldığı andaki gözlemlenen olaylara ve birincil analizin yapıldığı andaki gözlemlenen ve beklenen olaylar arasındaki farka dayanmaktadır. İlişkili sıralı HR ve buna tekabül eden % 95 CI sunulmuştur.

ITT popülasyonunda MCL-002 çalışmasında, kontrol grubunda 6/84 (% 7) karşısında lenalidomid grubunda 22/170 (% 13) 20 hafta içinde ölümlerde genel olarak görünür bir artış vardı. Yüksek tümör yükü olan hastalarda, karşılık gelen rakamlar 16/81 (% 20) ve 2/28 (% 7) idi (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için bölüm 4.2'ye bakınız.

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 etkinlik ve güvenliliğin belirlendiği öncü multipl miyelom kayıt çalışmalarında ilaç besin alımından bağımsız olarak uygulanmıştır. Bu nedenle, lenalidomid yemeklerle birlikte veya yemeklerden ayrı alınabilir.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, MM, MDS ve MHL hastalarındaki, lenalidomidin oral emilim oranının benzer olduğunu göstermektedir.

Dağılım:

In vitro (^{14}C)-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 (bkz. Bölüm 4.4).

Metabolizma:

İnsan *in vitro* metabolizma çalışmalarından elde edilen bulgular, lenalidomidin sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilmediğini göstermektedir; bu durum, lenalidomidin sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden ilaçlarla birlikte uygulanmasının insanlarda metabolizma açısından etkileşimlere yol açmayacağını düşündürmektedir. *In vitro* çalışmalar, lenalidomidin CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ya da UGT1A1 üzerinde inhibitör bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, lenalidomidin, bu enzimlerin

substratları ile eşzamanlı olarak uygulandığında klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine yol açması olası değildir.

In vitro çalışmalar lenalidomidin, insan meme kanseri direnç proteini (BCRP), çoklu ilaç direnç proteini (MRP) taşıyıcıları MRP1, MRP2 ya da MRP3, organik anyon taşıyıcıları (OAT) OAT1 ve OAT3, organik anyon taşıyıcı polipeptit 1B1 (OATP1B1), organik katyon taşıyıcılar (OCT) OCT1 ve OCT2, çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini (MATE) MATE1 ve organik katyon taşıyıcıları yeni (OCTN) OCTN1 ve OCTN2'nin bir substratı olmadığını göstermektedir.

Lenalidomidin *in vivo* insan safra tuzu dışarı atım pompası (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ya da OCT2 inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir.

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.

5 ila 25 mg/gün dozlarda, plazmadaki yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 3 saat ve multipl miyelom veya mantle hücreli lenfoma, hastalarında ise 3 saat ila 5 saat arasında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Lenalidomid farmakokinetiğini değerlendirmek için yaşlılara özgü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetiği analizleri, 39 ila 85 yaşları arasındaki hastaları kapsamaktadır ve yaşın lenalidomid klerensini (plazmada maruziyet) etkilemediğini göstermektedir. Yaşlılarda böbrek fonksiyonunda azalma daha olası olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve tedbir amaçlı böbrek fonksiyonu takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Lenalidomid farmakokinetiği, malign olmayan durumlar nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmada böbrek fonksiyonunu sınıflandırmak için iki yöntem kullanılmıştır: 24 saatlik sürede ölçülen üriner kreatinin klerensi ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan kreatinin klerensi. Sonuçlar böbrek fonksiyonu azaldıkça (< 50 mL/dakika) toplam ilaç klerensinin orantılı olarak azaldığını ve EAA'da artış görüldüğünü göstermiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile hafif böbrek yetmezliği olan hastaların birleştirildiği grup ile karşılaştırıldığında orta dereceli böbrek yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan gönüllülerde EAA değeri sırasıyla 2,5, 4 ve 5 kat artmıştır. 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. Vücuttaki ilacın yaklaşık %30'u 4 saatlik tek bir diyaliz seansı sırasında uzaklaştırılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilen doz ayarlaması bölüm 4.2'de tanımlıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, hafif karaciğer yetmezliği (N=16, toplam bilirubin >1 ila $\leq 1,5$ x ULN (Normal değer üst sınırı) ya da AST $>$ ULN) olan hastaları da kapsamaktadır ve hafif karaciğer yetmezliğinin lenalidomid klerensini (plazmada maruziyet) etkilemediğini göstermektedir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için veri mevcut değildir.

Diğer intrinsik faktörler:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, vücut ağırlığı (33-135 kg)'nın, cinsiyetin, ırkın ya da hematolojik malignite tipinin (MM, MDS ya da MHL), yetişkin hastalarda lenalidomid klerensi üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Lenalidomid farmakokinetiği, nüks ya da tedaviye cevap vermeyen multipl miyelomlu hastalarda 2 Faz I/II çalışma 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 orantısız bir şekilde artış göstermiştir.

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 sistem inflamasyonu, lenfoid ve kemik iliği atrofi) meydana getirmiştir. 1 yıla varan süreyle maymunlara 1 ve 2 mg/kg/gün tekrarlı oral uygulama, kemik iliği sellülaritesinde geri dönüşlü değişiklikler, myeloid/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.

İn 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 karsinojenite 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,

Susuz laktoz (sığır sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Sert jelatin kapsül (No:0)

Sert jelatin kapsül (No:0)

Jelatin (sığır jelatini)

FD&C Blue 2 (Indigo karmin)

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RİVELİME 20 mg sert kapsül adlı ürünümüz şeffaf PVC/aklar ve alüminyum folyodan oluşan blister ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içinde, 21 adet sert jelatin kapsül blister ambalajda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik ”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/312

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ