

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 25 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül,

Etkin madde:

Lenalidomid.....25 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilir).....150 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Beyaz renkli kapak ve beyaz renkli gövde, beyaz, beyazımsı renkte toz dolu sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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, daha önceden bortezomib veya bortezomib içeren kombinasyonlarla tedavisi başarısız olan nüks veya dirençli mantle hücreli lenfoma hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RİVELİME tedavisi, anti-kanser tedavilerinin uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından denetlenmelidir (bakınız bölüm 4.4).

Multipl Miyelom

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

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli
$< 0.5 \times 10^9/L$ 'ye ilk düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve her hafta tam kan sayımı ile takip edilir.

$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise

Lenalidomid tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).

Takip eden $< 0.5 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte

Lenalidomid tedavisine ara verilir.

$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise

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)

Lenalidomid için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde günde bir defa oral yolla uygulanan 25 mg'dır. Tedaviye, hastalık ilerleme gösterene ya da kabul edilemez toksisite görülünceye kadar devam edilmelidir.

Tedavi, klinik ve laboratuvar bulgularına göre devam ettirilir, değiştirilir ya da bırakılır.

MHL Tedavisi Sırasında Hematolojik Toksisitelere Bağlı Doz Ayarlamaları

Aşağıda özetlenen doz modifikasyonu kılavuzları, Derece 3 veya 4 nötropeni ya da trombositopeni veya lenalidomid ile ilişkili olduğu düşünülen diğer Derece 3 veya 4 toksisitelerin kontrolü için önerilmektedir.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen Tedavi Şekli
$< 50 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir tam kan sayımı (TKS) takibi yapılır.
$\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Lenalidomid tedavisine günde bir defa önceki dozdan 5 mg düşük dozda (28 günlük siklusun 1-21. günlerinde 20 mg doz) tekrar başlanır.
$50 \times 10^9/L$ 'nin altına her bir ardışık düşüşte	Lenalidomid tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
$\geq 50 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Lenalidomid tedavisine günde bir defa önceki dozdan 5 mg düşük dozda tekrar başlanır. Günlük 5 mg'dan daha da düşük dozların kullanılması gerektiğinde, lenalidomid tedavisine günlük 5 mg dozda tekrar başlanır.

Günlük doz 5 mg'ın altına düşürülmez.

Nötropeni

Nötrofiller

Önerilen Tedavi Şekli

En az 7 gün boyunca $<1 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde
VEYA
 $\geq 38.5^\circ C$ 'lik ateş ile ilişkili olarak
 $<1 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde
VEYA
 $<0.5 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde

Lenalidomid tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.

$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde

Lenalidomid tedavisine önceki dozdan 5 mg düşük dozda tekrar başlanır (günde bir defa 20 mg dozda).

En az 7 gün boyunca $1 \times 10^9/L$ 'nin altına her bir ardışık düşüşte veya $\geq 38.5^\circ C$ 'lik ateş ile ilişkili olarak $<1 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde veya $<0.5 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde

Lenalidomid tedavisine ara verilir.

$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde

Lenalidomid tedavisine önceki dozdan 5 mg düşük dozda tekrar başlanır.
Günlük 5 mg'dan daha da düşük dozların kullanılması gerektiğinde, lenalidomid tedavisine günlük 5 mg dozda tekrar başlanır.
Günlük doz 5 mg'ın altına düşürülemez.

MHL'de diğer 3. ve 4. derece toksisiteler

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) ya da toksik epidermal nekroliz (TEN) şüphesi olduğunda RİVELİME tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır.

Uygulama şekli:

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

RİVELİME esas olarak böbreklerden değişmeden atıldığı için, orta ya da ağır derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya diyalizdeki hastalarda uygun ilaç maruziyetini sağlamak için, başlangıç RİVELİME dozunda ayarlamalar önerilmektedir.

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*
Ağır derecede böbrek bozukluğunda ($Kl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	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.

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

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

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

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
Ağır derecede böbrek bozukluğunda $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektirmeyen)	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.

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda kullanımını destekleyen bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Multipl Miyelom

Halihazırda mevcut farmakokinetik veriler bölüm 5.2’de verilmektedir. Lenalidomid klinik çalışmalarda 86 yaşına kadar olan multipl miyelomlu hastalarda kullanılmıştır (bakınız bölüm 5.1).

İki klinik çalışmada çalışma ilacı alan 703 MM hastasının %45’i ≥ 65 yaşında iken %12’si ≥ 75 yaşında idi. 65 yaş veya üzeri multipl miyelom hastalarının oranı, lenalidomid/deksametazon ve plasebo/deksametazon grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. Bu hastalarla daha genç hastalar arasında etkililikte genel bir farklılık gözlenmemekle birlikte, nispeten yaşlı bireylerde böbrek fonksiyonlarında azalma olasılığı nedeniyle doz seçimine dikkat edilmeli ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Mantle Hücreli Lenfoma

Lenalidomid, 83 yaşına kadar olan hastalarda yürütülen bir MHL klinik çalışmasında kullanılmıştır. MHL çalışmasına dahil edilen MHL’li 134 hastadan %63’ü 65 yaş ve üzerinde iken, hastaların %22’si 75 yaş ve üzerindedir. Advers olayların genel sıklığı 65 yaş üzerindeki ve daha genç hastalarda benzerdir (%98’e karşı %100). Üçüncü derece ve 4. derece advers olayların genel insidansı da bu 2 hasta grubu arasında benzerdir (sırasıyla %79’a karşı %78). Ciddi advers olayların sıklığı, 65 yaş üzerindeki hastalarda, daha genç hastalara kıyasla daha yüksektir (%55’e karşı %41). 65 yaş üzerindeki hastalar ve daha genç hastalar arasında etkililik açısından bir fark gözlenmemiştir.

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olasılığı olduğu için doz seçimine dikkat edilmelidir. Böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Talidomid ile çapraz alerjiye yol açabilir.

Gebelik uyarısı

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

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

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

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

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler:

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

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

* Kanser tedavisini takip eden veya laktasyon sürecindeki amenore çocuk doğurma potansiyelini dışlamaz.

Danışmanlık

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

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

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

Erkekler

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

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 bağışı yapmamalıdır.

Eğitim malzemeleri, reğeteleme 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 dağıtımı, reçetenin yazılmasını takip eden 7 gün içinde ve tıbbi gözetim altında yapılan negatif sonuç veren bir gebelik testini takiben olmalıdır.

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Kardiyovasküler bozukluklar

Miyokart infarktüsü

Lenalidomid alan hastalarda, özellikle bilinen risk faktörü olanlarda ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanırken ilk 12 ay içerisinde, miyokart infarktüsü bildirilmiştir. Bilinen risk faktörleri olan hastalar - önceden geçirilmiş tromboz hali de dahil edilerek - yakından izlenmeli ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin (örn. sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi) minimum düzeye indirilmesi için önlemler alınmalıdır.

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

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

Lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen MHL'li hastalarda venöz tromboembolik olay riski, lenalidomidin deksametazon ile kombinasyon şeklinde uygulandığı multipl miyelom hastalarına oranla 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 hemogloblin 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, hemogloblin ve hematokrit değerleri başlangıçta, lenalidomid tedavisinin ilk 8 haftası boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir ölçülmelidir. Hekim, nötropeni tespit edildiği durumlarda, tedavide büyüme faktörlerinin kullanılmasını düşünmelidir. Hastalara febril nöbetlerini derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Diğer miyelosupresif ilaçlarla birlikte lenalidomid dikkatle uygulanmalıdır.

• Multipl miyelom

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, multipl miyelom hastalarında daha yüksek 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0.6'ya kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda % 5.1; bakınız bölüm 4.8). 4. derece febril (ateşli) nötropeni atakları seyrek olarak gözlemlenmiştir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0'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). Hastalara ve hekimlere peteşi (küçük kırmızı cilt kanamaları) ve epistaksis (burun kanamaları) özellikle kanamaya neden olabilen ilaçların eş zamanlı kullanıldığı durumlar dahil (bakınız bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar), kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir.

- Mantle hücreli lenfoma

Lenalidomid kullanan MHL hastaları, ilk siklus (28 gün) için her hafta, 2-4. sikluslar boyunca her 2 haftada bir ve ardından her bir siklusun başında tam kan sayımı takibi yaptırmalıdır. Doz azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.2). MHL çalışmasında, 3 veya 4. derece nötropeni hastaların %43'ünde bildirilmiştir. Üçüncü veya 4. Derece trombositopeni hastaların %28'inde bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği

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

Tiroid 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. Bu nedenle, uzun süre kullanılmasına bağlı olarak lenalidomidin nörotoksik potansiyeli dışlanamaz.

Tümör lizis sendromu

Lenalidomid anti-neoplastik aktiviteye sahip olduğu için, tümör lizis sendromunun komplikasyonları meydana gelebilir. Tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalar, tedavi öncesinde yüksek tümör yükü bulunan kişilerdir. Bu hastalar yakından takip edilmeli ve uygun tedbirler alınmalıdır. Lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında tümör lizis sendromu nadir olarak bildirilirken, MHL-001 öncü çalışmasında herhangi bir tümör lizis sendromu bildirilmemiştir.

Tümör alevlenme reaksiyonu (TAR)

Lenalidomid kronik lenfositik lösemi (KLL) ve lenfoma araştırmalarında kullanımı sırasında meydana gelen tümör alevlenme reaksiyonu hassas lenf nodu şişliği, düşük dereceli ateş, ağrı ve döküntü ile karakterizedir. Lenalidomid ile KLL tedavisi, iyi takip edilen klinik çalışma dışında önerilmemektedir.

MHL'li hastalarda TAR için takip ve değerlendirme önerilmektedir. Tümör alevlenme reaksiyonu hastalık ilerlemesini taklit edebilir. MHL çalışmasında, 134 gönüllüden 13'ünde (%10) TAR görülmüştür; tüm raporlar 1. derece veya 2. derece şiddetindedir. Olayların tümü siklus 1'de meydana gelmiş ve bir hastada siklus 11'de TAR gelişmiştir. Lenalidomid tedavisi, 1. derece ve 2. derece TAR görülen hastalarda hekimin kararına göre ara verilmeksizin ya da modifikasyon yapılmaksızın sürdürülebilir. Hastalar, TAR semptomlarının kontrolü için kortikosteroidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve/veya narkotik analjezikler ile tedavi edilmiştir. TAR için terapötik önlemler

alma kararı, her hasta klinik açıdan dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra verilmelidir. Üçüncü derece veya 4. derece TAR'li hastalarda, Lenalidomid tedavisinin TAR 1. derece veya daha düşük dereceye dönene kadar kesilmesi önerilmektedir. Üçüncü derece veya 4. derece TAR görülen hastalarda 1. derece ve 2. derece TAR'nin tedavisi için kılavuza göre semptomlar tedavi edilebilir.

Alerjik reaksiyonlar

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

Şiddetli deri reaksiyonları

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

İkinci Primer Maligniteler

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

Yeni tanı konmuş multipl miyelom klinik araştırmalarında, lenalidomid alan hastalarda (%7) kontroller (%1.8) ile karşılaştırıldığında 4-kat artmış bir ikinci primer malignite insidansı gözlenmiştir. İnvaziv ikinci primer maligniteler arasında, melfalan ile kombinasyon halinde veya yüksek doz melfalan ve olog kök hücre transplantasyonunun hemen ardından lenalidomid alan hastalarda akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve solid tümör vakaları gözlenmiştir. Hastaların olog kök hücre transplantasyonu sonrası koşullarda lenalidomid aldığı klinik araştırmalarda B-hücreli malignite (Hodgkin lenfoma dahil) vakaları gözlenmiştir.

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.

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.

Kullanılmamış kapsüller

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

Laktoz intoleransı

RİVELİME kapsüller laktoz anhidr 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 induksiyon 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 rabdomyoliz 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.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyelindeki kadınlar, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. 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 popölasyonlar 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 düşünölmektedir.

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

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

Sıçanlardaki fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında oral yolla uygulanan ve 500 mg/kg'a (vücut yüzey alanına göre 25 mg ve 10 mg insan dozlarının sırasıyla yaklaşık 200 ila 500 katı) kadar artırılan lenalidomid genel sağlıkta, erkek veya dişi fertilite parametrelerinde veya erken embriyonik gelişimde herhangi bir advers etkiye neden olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanım yeteneği üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma yürütölmemiştir. 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

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 kombinasyonunununa 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 nötropeni (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), nötropeni (%42.2), kabızlık (%40.5), diyare (%38.5), kas krampı (%33.4), anemi (%31.4), trombositopeni (%21.5) ve deri döküntüsüdür (%21.2).

İstenmeyen reaksiyonların tablolştırılmış listesi

Multipl miyelom tedavisi gören hastalarda görülen advers reaksiyonlar Tablo 1’de sistem, organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Advers reaksiyonlar her bir sıklık gruplaması içinde, azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

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

Tablo 1, kombinasyon tedavisi ile yapılan multipl miyelom çalışmaları sırasında ve pazarlama sonrası elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Veriler, öncü çalışmalarda plasebo/deksametazon koluna karşı lenalidomid/deksametazon kolunda daha uzun olan tedavi süresine göre düzenlenmemiştir (bakınız bölüm 5.1).

Advers reaksiyonlar, Tablo 1 ve tablo 2’nin uygun kategorisi altına majör klinik çalışmaların herhangi birinde gözlenen en yüksek sıklığa göre dahil edilmiştir.

Tablo 1: Lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası verilerde bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar /Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu Yaygın: Sepsis, bakteriyel viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil), sinüzit	Yaygın: Pnömoni, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinoma, skuamöz deri kanseri* [^]	Seyrek: Tümör lizis sendromu [†]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Trompositopeni*, nötropeni*, anemi, hemorajik bozukluk*, lökopeni</p> <p>Yaygın: Pansitopeni</p> <p>Yaygın olmayan: Hemoliz, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik anemi</p>	<p>Çok yaygın: Trompositopeni*, nötropeni*, lökopeni</p> <p>Yaygın: Febril nötropeni, anemi</p> <p>Yaygın olmayan: Hiperkoagülasyon, koagülopati</p>
Bağışıklık sistemi hastalıkları	<p>Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık*</p>	
Endokrin hastalıkları	<p>Yaygın: Hipotiroidizm</p>	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<p>Çok yaygın: Hipokalemi, iştah azalması</p> <p>Yaygın: Hipomagnezemi, hipokalsemi, dehidratasyon</p>	<p>Yaygın: Hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi</p>
Psikiyatrik hastalıklar	<p>Yaygın olmayan: Libido kaybı</p>	<p>Yaygın: Depresyon</p>
Sinir sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Periferik nöropatiler (motor nöropati hariç), baş dönmesi, tremor, tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı</p> <p>Yaygın: Ataksi, denge bozukluğu</p>	<p>Yaygın: Serebrovasküler olaylar, baş dönmesi, senkop</p> <p>Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama*, geçici iskemik atak, serebral iskemi</p>
Göz hastalıkları	<p>Çok yaygın: Bulanık görme</p> <p>Yaygın: Görme keskinliğinde azalma, katarakt</p>	<p>Yaygın: Katarakt</p> <p>Yaygın olmayan: Körlük</p>

Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: İşitme kaybı (hipoakuzi dahil), kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıklar	Yaygın: Atriyal fibrilasyon, bradikardi Yaygın olmayan: Aritmi, QT uzaması, atriyal flutter, ventriküler ekstrasistoller	Yaygın: Miyokart infarktüsü*, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm* Yaygın: Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm* Yaygın olmayan: İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinus trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, farenjit, bronşit, epistaksis*	Yaygın: Solunum sıkıntısı Bilinmiyor: İnterstisyel pnömoni†
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Konstipasyon, diyare, bulantı, kusma Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroid hemorajisi, peptik ülser hemorajisi ve diş eti kanaması dahil)*, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, stomatit, disfaji. Yaygın olmayan: Kolit, çekumun iltihabı	Yaygın: Diyare, konstipasyon, bulantı Bilinmiyor: Pankreatit†, gastrointestinal perforasyon (divertiküler, intestinal ve kalın bağırsak perforasyonları)

Hepato-bilier hastalıklar	<p>Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri</p> <p>Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği*</p> <p>Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*†, toksik hepatit*, sitolitik hepatit*†, kolestatik hepatit*†, karma, sitolitik/kolestatik hepatit*†</p>	<p>Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri</p> <p>Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği*</p> <p>Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*†, toksik hepatit*</p>
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<p>Çok yaygın: Deri döküntüleri</p> <p>Yaygın: Ürtiker, hiperhidroz, deri kuruluğu, pirürit, deride hiperpigmentasyon, egzema</p> <p>Yaygın olmayan: Deride renk değişikliği, fotosensitivite reaksiyonu</p>	<p>Yaygın: Deri döküntüleri</p> <p>Yaygın olmayan: Anjiyoödem†</p> <p>Seyrek: Stevens-Johnson sendromu*†, toksik epidermal nekroliz*†</p>
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	<p>Çok yaygın: Kas spazmları, kemik ağrısı, kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı</p> <p>Yaygın: Eklemlerde şişme</p>	<p>Yaygın: Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı</p> <p>Yaygın olmayan: Eklemlerde şişme</p>
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	<p>Yaygın: Hematüri*, idrar retansiyonu, idrar inkontinansı</p> <p>Yaygın olmayan: Edinilmiş Fanconi sendromu</p>	<p>Yaygın: Böbrek yetmezliği</p> <p>Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz</p>
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	<p>Yaygın: Erektile disfonksiyon</p>	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<p>Çok yaygın: Yorgunluk, ödem (periferik ödem dahil), pireksi, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve rigor dahil)</p> <p>Yaygın: Göğüs ağrısı, letarji</p>	<p>Yaygın: Yorgunluk</p>
Yaralanma ve zehirlenme	<p>Yaygın: Kontüzyon*</p>	

* Bakınız Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı

^Bakınız Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı - İkinci Primer Maligniteler.

†: Pazarlama sonrası verilerden elde edilmiştir.

Mantle hücreli lenfoma

MHL endikasyonu için advers reaksiyonlar, tamamlanmış kontrollü olmayan bir çalışmadan (MHL-001) alınmıştır. Bu reaksiyonlar, Tablo 2'de sistem organ sınıflandırmasına göre verilmiştir.

İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

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

Tablo 2: Lenalidomid ile tedavi edilen mantle hücreli lenfoma hastalarında yapılan MHL-001 çalışmasında bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	
	MHL-001 Çalışması	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfastasyonlar	<p>Çok yaygın: Pnömoni^{1,2}, üst solunum yolu enfeksiyonu</p> <p>Yaygın: Solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, nazofarenjit, selülit¹, bakteremi¹, staphylococcal sepsis¹, idrar yolu enfeksiyonu¹, sepsis</p>	<p>Yaygın: Pnömoni, selülit¹, bakteremi¹, staphylococcal sepsis¹, idrar yolu enfeksiyonu¹</p>

	Yaygın olmayan: Clostridium difficile koliti	
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Çok yaygın: Tümör alevlenmesi Yaygın: Deri skuamöz hücre karsinomu ¹ , bazal hücreli karsinom	Yaygın Deri skuamöz hücre karsinomu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni ^{1,3} , anemi ¹ , lökopeni ¹ Yaygın: Lenfopeni, febril nötropeni ¹	Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni ^{1,3} , anemi ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: İştah azalması, hipokalemi Yaygın: Dehidratasyon ¹ , hiponatremi, hipokalsemi	Yaygın: Hipokalemi, dehidratasyon ¹ , hipokalsemi, hiponatremi Yaygın olmayan: İştah azalması
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı, periferik nöropati	Yaygın: Baş ağrısı, periferik duysal nöropati, letarji
Kardiyak hastalıklar	Yaygın: Supraventriküler taşikardi	
Vasküler hastalıklar	Yaygın: Hipotansiyon ^{1,2} , derin ven trombozu ¹	Yaygın: Hipotansiyon ^{1,2} , derin ven trombozu ¹
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Öksürük, dispne ¹ Yaygın: Plevral efüzyon, hipoksi, pulmoner embolizm, solunum sıkıntısı ¹ Yaygın olmayan: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Yaygın: Dispne ¹ , pleural efüzyon, hipoksi, pulmoner embolizm, solunum sıkıntısı ¹ Yaygın olmayan: Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare ¹ , bulantı ¹ , konstipasyon, kusma ¹ , karın ağrısı	Yaygın: Diyare ¹ , bulantı, karın ağrısı

		Yaygın olmayan: Konstipasyon, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Deri döküntüsü ⁴ , pirürit Yaygın: Cilt kuruluğu, gece terlemesi	Yaygın: Deri döküntüsü ⁴ , cilt kuruluğu, gece terlemesi Yaygın olmayan: Pirürit
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Sırt ağrısı, kas spazmı Yaygın: Artralji, kas güçsüzlüğü ¹ , ekstremitelerde ağrı	Yaygın: Sırt ağrısı, artralji kas spazmı, kas güçsüzlüğü ¹
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın: Böbrek yetmezliği ¹	Yaygın: Böbrek yetmezliği ¹
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk, ateş ¹ , periferik ödem, asteni ¹ Yaygın: Beden sağlığında yaygın kötüleşme, soğuk algınlığı nöbeti	Çok yaygın: Yorgunluk, ateş, asteni ¹ , beden sağlığında yaygın kötüleşme
Araştırmalar	Çok yaygın: Kilo kaybı	

¹MHL çalışması Ciddi Advers Olaylar (AO) – Tüm tedavide 2 veya daha fazla kişide görülen ciddi AO'lar

²En az biri ölümle sonuçlanan AO'lar

³En az biri hayatı tehdit edici olarak düşünülen AO'lar (Eğer AO ölümle sonuçlanmış ise, ölüm vakasına dahil edilmiştir).

⁴Döküntü yüksek seviyedeki koşulların altında yer alan tüm tercih edilen koşulların listelendiği düşünülmektedir.

Pazarlama sonrası deneyimler

Lenalidomid ile dünya genelindeki pazarlama sonrası deneyimde şu advers ilaç reaksiyonları tanımlanmıştır: Alerjik durumlar (anjioödem, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz), tümör lizis sendromu, tümör alevlenme reaksiyonu, pnömonit, geçici anormal karaciğer laboratuvar testleri, hipertiroidizm ve hipotiroidizm. Bu reaksiyonlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, her zaman sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak ya da ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişkiyi belirlemek mümkün olmamaktadır.

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

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).

Venöz tromboembolizm

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu multiple miyelomlu hastalarda artmış derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskiyle ilişkilidir (bakınız bölüm 4.5); Eritropoetik ilaçların eşzamanlı uygulanması veya geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü de bu hastalardaki trombotik riski artırabilir.

Miyokart infarktüsü

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

Hemorajik hastalıklar

Hemorajik hastalıklar birkaç sistem organ sınıfı altında listelenmiştir: Kan ve lenf sistemi hastalıkları; sinir sistemi hastalıkları (intrakraniyal kanama); solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar (epistaksis); gastrointestinal hastalıklar (diş eti kanaması, hemoroid kanaması, rektal kanama); böbrek ve idrar 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 ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır.

İkinci Primer Maligniteler

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

Karaciğer bozuklukları

Aşağıda yer alan karaciğer bozuklukları bildirilmiştir (sıklık bilinmiyor):

Akut karaciğer yetmezliği ve kolestaz (her iki bozukluk da 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).

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

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: İmmünomodülatör ilaç.

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.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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.

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 değerlendirilmiştir. MM-010 çalışmasında lenalidomid/deksametazon grubunda 176 ve plasebo/deksametazon grubunda 175 hasta değerlendirilmiştir.

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 3'de, MM-009 ve MM-010 çalışmalarından birleştirilen takip etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Medyan tedavi süresi len/deks için 44 hafta ve plasebo/deks için 23.1 haftadır.

Tablo 3: 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)	
Olaya Kadar Geçen Süre			Risk Oranı [%95 GA*], p-değeri^a
Progresyona kadar geçen süre Medyan [%95 GA], hafta	60.1 [44.3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0.350 [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. %] Tam Yanıt [n, %]	212 (60.1) 58 (16.4)	75 (21.4) 11 (3.1)	5.53 [3.97, 7.71], p < 0.001 6.08 [3.13, 11.80], p < 0.001

a: 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

MHL-001 çalışması, bortezomib veya bir bortezomib içeren rejime dirençli olan ya da bu tedaviler sonrasında nüks eden MHL'si olan hastalarda lenalidomidin güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmesi için tekli ajan lenalidomide ilişkin faz 2, çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir çalışma yürütülmüştür. Kreatinin klerensi ≥ 60 mL/dak olan hastalara her 28 günde bir 21 gün boyunca günde bir defa 25 mg'lık bir dozda lenalidomid verilmiştir. Kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dak ve < 60 mL/dak olan hastalara her 28 günde bir 21 gün boyunca günde bir defa 10 mg'lık dozda lenalidomid verilmiştir. Tedavi, hastalığın ilerlemesine, kabul edilemez toksisiteye ya da olurun geri çekilmesine kadar sürdürülmüştür.

Çalışma BT taraması ile ölçülebilir hastalık varlığında biyopsi kanıtlı MHL'si olan en az 18 yaşındaki hastaları içermiştir. Hastaların daha önce tek başına veya kombinasyon halinde antrasiklin veya mitoksantron, siklofosfamid, rituksimab ve bortezomib ile tedavi görmüş olması gerekmektedir. Hastalarda, belgelenmiş dirençli hastalık (Bortezomib veya bortezomib içeren bir rejim ile tedavi sırasında kısmi yanıt (KY) ya da daha iyi bir yanıt görülmemesi olarak tanımlanır) veya nüks eden hastalık (Bortezomib veya bir bortezomib içeren rejim ile

tedaviden sonraki bir yıl içinde ilerleme olarak tanımlanır) görülmelidir. Kaydedilen tüm hastaların mutlak nötrofil sayıları (MNS) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, trombosit sayıları $\geq 60 \times 10^9/L$, belgelenmiş karaciğer tutulumlu lenfoma olmadıkça serum SGOT/AST veya SGPT/ALT değeri $\leq 3 \times$ normalin üst sınırı (NÜS), Gilbert sendromu veya belgelenmiş karaciğer tutulumlu lenfoma haricinde serum total bilirubin değeri $\leq 1.5 \times$ NÜS ve hesaplanmış kreatinin klerensi (Cockcroft-Gault formülü) ≥ 30 mL/dak olmalıdır.

Medyan yaş 67 (43-83) olup, %81'i erkek ve %96'sı Beyaz ırk mensubudur. Çalışmaya katılan hastaların Aşağıdaki tabloda (Tablo 4) MHL-001 çalışmasında hastalıkla ilişkili başlangıç özellikleri ve önceki anti-lenfoma tedavisi özetlenmektedir.

Tablo 4: MHL Çalışmasında Hastalıkla İlişkili Başlangıç Özellikleri ve Önceki Anti-Lenfoma Tedavisi

Başlangıç Hastalık Özellikleri ve Önceki Anti-Lenfoma Tedavisi	Toplam Hasta (N=134)
ECOG^a Performans Durumu, n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
İleri MHL Basamağı, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
Yüksek veya Orta MIPI Skoru^b, n (%)	90 (67)
Yüksek Tümör Yüğü^c, n (%)	77 (57)
Bulky Hastalık^d, n (%)	44 (33)
Ekstranodal Hastalık	101 (75)
Önceki Sistemik Anti-Lenfoma Tedavi Sayısı, n (%) Medyan (aralık)	
1	4 (2, 10)
2	0 (0)
3	29 (22)
≥ 4	34 (25)
	71 (53)
Daha Önce Aşağıdakileri İçeren Rejimleri Kullanan Gönüllü Sayısı, n (%)	133 (99)
Antrasiklin/mitoksantron	133 (99)
Siklofosfamid	134 (100)
Ritüksimab	134 (100)
Bortezomib	
Önceki Bortezomibe Dirençli	81 (60)
Önceki Son Tedaviye Dirençli	74 (55)
Önceki Otolog Kemik İliğı veya Kök Hücre Transplantı, n (%)	39 (29)

^aECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

^bMIPI = MHL Uluslararası Prognostik İndeks

^cYüksek tümör yükü ≤ 5 cm çapında en az bir lezyon veya ≥ 3 cm çapında 3 lezyon olarak tanımlanır.

^dBulky hastalık en uzun çapı ≥ 7 cm olan en az bir lezyon olarak tanımlanır.

MHL-001 çalışmasındaki etkililik sonlanım noktaları genel yanıt oranı ve yanıt süresidir. Yanıt bağımsız inceleme komitesi tarafından Uluslararası Lenfoma Yanıt Kriterleri Seminerinin modifiye versiyonuna (Cheson, 1999) göre radyografik taramaların incelenmesine göre belirlenmektedir. Yanıt süresi ilk yanıtta (en az kısmi yanıt) belgelenmiş hastalık ilerlemesine kadar geçen süre olarak tanımlanır. MHL popülasyonu için etkililik bulguları, en az bir çalışma ilacı dozu alan tüm değerlendirilebilir hastalardan elde edilmiş olup, Tablo 5'de sunulmaktadır. Yanıtta kadar geçen medyan süre 2.2 aydır (aralık 1.8 ile 13 ay).

Tablo 5: MHL-001 Çalışmasındaki Yanıt Sonuçları

Yanıt Analizleri (N=133)	N (%)	% 95 GA*
Genel Yanıt Oranı (Tam Yanıt (TY) + TYu + KY)	34 (26)	(18.4, 33.9)
Tam Yanıt (TY + TYu)	9 (7)	(3.1, 12.5)
TY	1 (1)	
TYu	8 (6)	
Kısmi Yanıt (KY)	25 (19)	
Yanıt Süresi (ay)	Medyan	%95 GA*
Genel Yanıt Süresi (TY + TYu + KY) (N=134)	16.6	(7.7, 26.7)

*GA = Güven Aralığı

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 orantısal olarak artar. Çoklu dozlar belirgin ilaç birikmesine neden olmaz. Plazmada, lenalidomidin S ve R enantiomerlerinin göreceli açığa çıkması sırasıyla yaklaşık % 56 ve % 44'dür.

Sağlıklı gönüllülerde, yağdan zengin ve yüksek kalorili öğünle eşzamanlı uygulanması emilim derecesini azaltarak, konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alanda (EAA) yaklaşık % 20 oranında bir azalmaya ve plazmadaki C_{maks} 'ta % 50 oranında bir azalmaya neden olur. Ancak,

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

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, MHL hastalarında, lenalidomidin oral emilim oranının MM hastalarında gözlenenler ile benzer olduğunu göstermektedir.

Dağılım:

İn vitro (¹⁴C)-lenalidomidin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür, plazma proteinlerine ortalama bağlanma oranı multipl miyelom hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde sırasıyla % 23 ve % 29'dur.

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

Metabolizma:

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. *İn 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.

İn 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; bununla birlikte *in vitro* 20 µM'ye kadar olan konsantrasyonlarda inhibitör etkisi bulunmamaktadır.

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 ve MHL, 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 ≤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 orantısal 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 atrofisi) meydana getirmiştir. 1 yıla varan süreyle maymunlara 1 ve 2 mg/kg/gün tekrarlı oral uygulama, kemik iliği sellülaritesinde geri dönüşlü değişiklikler, miyeloid:eritroid hücre oranında çok az bir azalma ve timik atrofi ile sonuçlanmıştır. EAA karşılaştırmasına dayanarak yaklaşık olarak aynı insan dozuna karşılık gelen 1 mg/kg/gün dozunda akyuvar hücre sayımında hafif baskılanma görülmüştür.

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,

Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilir)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit

Jelatin (sığır jelatini)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

12 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RİVELİME 25 mg Kapsül adlı ürünümüz şeffaf PVC/aklar ve alüminyum folyodan oluşan blister ile ambalajlanır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içinde, kullanma talimatı ile 21 adet sert jelatin kapsül blister ambalajda 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

8 RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/637

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ