

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 10 mg sert kapsül

Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül,

Etkin madde:

Lenalidomid.....10 mg

Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz (sığır sütü kaynaklı).....60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Mavi-yeşil renkli, siyah mürekkep ile "DEVA" baskılı kapak ve uçuk sarı renkli, siyah mürekkep ile "10 mg" baskılı gövde; beyazımsı renkte toz dolu sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Multipl Miyelom (MM)

Yeni Tanı Almış Multipl Miyelom

RİVELİME, otolog kök hücre transplantasyonu uygulanmış olan ve lenalidomid kullanımına kontrendikasyon bulunmayan yeni tanı multipl miyelom hastaların 10 mg/gün dozunda ve 2 yıl süreyle idame tedavisinde endikedir.

RİVELİME, bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde kök hücre transplanstasyonuna uygun olmayan, daha önceden tedavi olmamış multipl miyelomlu yetişkin hastalarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

RİVELİME, 65 yaş üzeri 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.

Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

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

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

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 yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıda tanımlanan tüm endikasyonlar için:

- Doz klinik ve laboratuvar bulgularına göre değiştirilir (bkz. Bölüm 4.4),
- Tedavi sırasında ve tedaviye tekrar başlandığında, RİVELİME ile ilişkili olduğu düşünülen 3. veya 4. derece trombositopeni, nötropeni veya 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi yönetmek için doz ayarlamaları önerilmektedir,
- Nötropeni durumunda, hastanın tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanımını göz önünde bulundurulmalıdır,
- 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.

Multipl Miyelom

Yeni Tanı Almış Multipl Miyelom

- Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan hastalarda hastalık progresyonuna kadar deksametazon ile RİVELİME kombinasyonu

Eğer MNS $< 1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ ise RİVELİME tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

- RİVELİME için önerilen başlangıç dozu, deksametazon ile kombinasyon halinde tekrarlanan günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 25 mg'dır. Önerilen düşük doz deksametazon, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1, 8, 15 ve 22. günlerinde, günde bir defa oral yolla uygulanan 40 mg'dır. Hastalar, hastalık progresyonuna veya intoleransa kadar lenalidomid ve deksametazon tedavisine devam edebilirler.

- Doz azaltma basamakları:

	RİVELİME ^a	Deksametazon ^a
Başlangıç dozu	25 mg	40 mg
Doz düzeyi -1	20 mg	20 mg
Doz düzeyi -2	15 mg	12 mg
Doz düzeyi -3	10 mg	8 mg
Doz düzeyi -4	5 mg	4 mg
Doz düzeyi -5	2,5 mg veya gün aşırı 5 mg	Geçerli değil

^a Doz azaltma her iki ürün için bağımsız olarak yapılabilir.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
<25 x 10 ⁹ /L'ye ilk düştüğünde	Tedavi siklusunun geri kalanı için lenalidomid dozajı durdurulur ^a
≥50 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1, -2, -3, -4 veya -5). Doz düzeyi -5'in altında doz alınmaz.

^a Doz sınırlayıcı toksisite (DST) bir döngünün >15. gününde ortaya çıkarsa, lenalidomid dozajı, mevcut 28 günlük döngünün en azından geri kalanı için kesintiye uğrayacaktır.

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli ^a
<0,5 x 10 ⁹ /L'ye ilk düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir
≥1 x 10 ⁹ /L'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	RİVELİME tedavisine günde bir defa ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.
≥0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise ve diğer toksisitelerin gözlenmesi halinde	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1). Doz düzeyi -5'in altında doz alınmaz.
Takip eden <0,5 x 10 ⁹ /L altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
≥0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -2, -3, -4 veya -5). Doz düzeyi -5'in altında doz alınmaz.

^aEğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve RİVELİME doz düzeyi korunur.

Hematolojik toksisite için RİVELİME dozu, kemik iliği fonksiyonunda iyileşmeyi takiben (en az 2 ardışık kür boyunca hematolojik toksisitenin olmadığı: yeni kürün başlangıcında MNS $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$) bir sonraki daha yüksek doz düzeyinde (başlangıç dozuna kadar) yeniden başlatılabilir.

- Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda RİVELİME'in bortezomib ve deksametazon ile kombine kullanımı ve hastalık progresyonuna kadar deksametazon ile RİVELİME kombinasyonu

Başlangıç tedavisi: RİVELİME'in bortezomib ve deksametazon ile kombine kullanımı
Eğer Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) $< 1,0 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ ise RİVELİME, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu başlatılmamalıdır.

Önerilen başlangıç dozu, bortezomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde, her 21 günlük siklusun 1 ve 14. günler arası günde bir defa ağızdan 25 mg RİVELİME'dir. Bortezomib ($1,3 \text{ mg/m}^2$) her 21 günün 1, 4, 8, ve 11. günlerinde haftada iki kere olmak üzere subkutan olarak uygulanır. RİVELİME ile kombinasyon halinde uygulanan tıbbi ürünlerin dozu, kullanım süresi ve doz ayarlamaları ile ilgili ilave bilgi için Bölüm 5.1 ve ilgili tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız.

Sekiz 21 günlük tedavi siklusu (24 haftalık ilk tedavi) önerilir.

Tedavinin Devamı: RİVELİME'in deksametazon ile hastalık progresyonuna kadar kombinasyon halinde kullanımı.

RİVELİME dozu, deksametazon ile kombinasyon halinde tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 25 mg'dır. Tedavi hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmelidir.

Doz azaltma basamakları

	RİVELİME ^a
Başlangıç dozu	25 mg
Doz düzeyi -1	20 mg
Doz düzeyi -2	15 mg
Doz düzeyi -3	10 mg
Doz düzeyi -4	5 mg
Doz düzeyi -5	2,5 mg veya gün aşırı 5 mg

^aDoz azaltma bütün ilaçlar için bağımsız olarak yapılabilir.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
$< 30 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME'e günde bir kez Doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.

Takip eden $30 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli ^a
$< 0,5 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir
$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	RİVELİME tedavisine günde bir defa ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise ve nötropeni dışında doza bağlı hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde	RİVELİME tedavisine günde bir defa Doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.
Takip eden $<0,5 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

^aEğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve RİVELİME doz düzeyi korunur.

- Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) geçiren hastalarda RİVELİME idamesi RİVELİME ile idame, progresyon bulgusu olmayan hastalarda OKHT sonrasında yeterli hematolojik iyileşme sonrasında başlatılmalıdır. Eğer Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) $< 1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 75 \times 10^9/L$ ise RİVELİME başlatılmamalıdır.

Önerilen doz

RİVELİME için önerilen başlangıç dozu, hastalık progresyonuna veya intoleransa kadar sürekli olarak günde bir kez oral yolla uygulanan 10 mg'dır (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 28. günlerinde).

Doz azaltma basamakları:

	Başlangıç dozu (10 mg)
Doz düzeyi -1	5 mg
Doz düzeyi -2	5 mg (28 günde bir 1 ila 21. günler)
Doz düzeyi -3	Geçerli değil
	5 mg'ın altında Doz alınmaz (28 günde bir 1-21.günler)

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
$< 30 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME'e günde bir kez doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.
Takip eden $30 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 30 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli ^a
$< 0,5 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME'e günde bir kez Doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.
Takip eden $0,5 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 0,5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

^aEğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve RİVELİME doz düzeyi korunur.

Önceden En Az Bir Tedavi Almış Multipl Miyelom

Eğer 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 RİVELİME tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

RİVELİME için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 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- ila 4, 9- ila 12, 17- ila 20. günlerinde günde bir defa oral yolla uygulanan 40 mg ve ardından her 28 günde bir 1 ila 4. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 40 mg'dır.

İlacı reçete eden doktor, hastanın koşullarını ve hastalık durumunu göz önünde bulundurarak, deksametazonun hangi dozunun kullanılacağını dikkatli bir şekilde değerlendirmelidir.

- 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	RİVELİME tedavisine ara verilir.
≥30 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	RİVELİME tedavisine bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).
Takip eden <30 x 10 ⁹ /L altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
≥ 30 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -2 veya -3).Günde 5 mg' ın altında doz alınmaz.

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli ^a
<0,5 x 10 ⁹ /L'ye ilk düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir.
≥0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	RİVELİME tedavisine günde bir defa başlangıç dozundan tekrar başlanır.
≥0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise ve nötropeni dışındaki doza bağlı diğer hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde	RİVELİME tedavisine günde bir defa Doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.
Takip eden < 0,5 x 10 ⁹ /L altına her bir düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir.
≥ 0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	RİVELİME tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi-1, -2 veya -3). Günde 5 mg' ın altında doz alınmaz.

^aEğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve RİVELİME doz düzeyi korunur.

Miyelodisplastik Sendrom

Mutlak nötrofil sayısı < 0,5 x 10⁹/L ve/veya trombosit sayısı < 25 x 10⁹/L ise RİVELİME tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

RİVELİME'in önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük sikluslar 1 ila 21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 10 mg'dır.

- Doz azaltma basamakları:

Başlangıç Dozu	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 10 mg
Doz düzeyi -1	Her 28 günlük siklusun 1 ila 28. günlerinde: günde 1 defa 5 mg
Doz düzeyi -2	Her 28 günlük siklusun 1 ila 28. günlerinde: günde 1 defa 2,5 mg veya gün aşırı 5 mg
Doz düzeyi -3	Her 28 günlük siklusun 1 ila 28. günlerinde: gün aşırı 2,5 mg veya haftada iki defa 5 mg

Trombositopeni

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

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli
< 0,5 x 10 ⁹ /L'ye düşer ise	RİVELİME tedavisine ara verilir.
≥ 0,5 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde RİVELİME tekrar başlanır (Doz düzeyi -1, -2 veya -3).

RİVELİME'in bırakılması

Tedaviye başlandıktan sonraki 4 ay içinde, transfüzyon gereksiniminde en az %50'lik bir azalma ile gösterilen minör eritroid yanıt alınmazsa ya da transfüzyon uygulanmayan hastalarda, hemoglobinde 1 g/dL artış olmazsa RİVELİME tedavisi bırakılmalıdır.

Mantle Hücreli Lenfoma

Önerilen doz

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

Doz azaltma basamakları:

Başlangıç Dozu	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde; günde 1 defa 25 mg
Doz düzeyi -1	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde; günde 1 defa 20 mg
Doz düzeyi -2	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde; günde 1 defa 15 mg
Doz düzeyi -3	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde; günde 1 defa 10 mg
Doz düzeyi -4	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde; günde 1 defa 5 mg
Doz düzeyi -5	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 2,5 mg veya Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde; gün aşırı 5 mg

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen Tedavi Şekli
$< 50 \times 10^9/L$ 'ye düştüğünde	RİVELİME tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
$\geq 60 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde RİVELİME tedavisine tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).
$50 \times 10^9/L$ 'nin altına her bir ardışık düşüşte	RİVELİME tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
$\geq 60 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde RİVELİME tedavisine tekrar başlanır (Doz düzeyi -2, -3, -4, -5). Doz düzeyi -5'in altına düşürülemez.

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	RİVELİME tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde RİVELİME tedavisine tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).
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	RİVELİME tedavisine ara verilir.
$\geq 1 \times 10^9/L$ 'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde RİVELİME tedavisine tekrar başlanır (Doz düzeyi -2, -3, -4, -5). Doz düzeyi -5'in altına düşürülemez.

- Tümör alevlenme reaksiyonu

Hekimin kararına bağlı olarak, ara verme veya değişiklik olmaksızın, 1. derece ya da 2. derece tümör alevlenme reaksiyonunun (TAR) olduğu hastalarda RİVELİME tedavisine devam edilebilir. 3. veya 4. derece TAR'li hastalarda, TAR ≤ 1 . dereceye dönene kadar RİVELİME ile tedavi durdurulur; hastalar, 1. ve 2. derece TAR'ye yönelik olarak kılavuzlara uygun şekilde semptomların kontrol altına alınması için tedavi edilebilirler (bkz. Bölüm 4.4).

Tüm endikasyonlar

RİVELİME ile ilişkili olduğu düşünülen 3. veya 4. derece diğer toksisitelere 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) ya da Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Reaksiyonları (DRESS) şüphesi olduğunda RİVELİME tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır.

Uygulama şekli:

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

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

Blisterden çıkarmak için kapsülün yalnızca bir ucuna bastırmanız önerilmektedir; bu şekilde kapsül deformasyonu ya da kırılma riski azalacaktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

RİVELİME esas olarak böbreklerden değişmeden atılır; daha yüksek derecedeki böbrek yetmezliği olan hastalar bozulmuş tedavi toleransına sahip olabilirler (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle, bu hasta grubunda doz seçimine dikkat edilmelidir ve böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi önerilmektedir.

Hafif böbrek yetmezlikli multipl miyelomu veya miyelodisplastik sendromu veya mantle hücreli lenfoması olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Aşağıda yer alan doz ayarlamaları orta veya ağır derecede böbrek bozukluğu ($Cl_{KR} < 30$ mL/dakika) veya Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) olan hastalar için tedavinin başlangıcında ve tedavi boyunca önerilmektedir. ESRD ($Cl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektiren) ile Faz 3 klinik deneyimler mevcut değildir.

Multipl Miyelom

Böbrek fonksiyonu (Cl_{KR})	Doz ayarlaması
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Cl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg*

Ağır derecede böbrek bozukluğunda ($Kl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg veya Gün ağır 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.

Miyelodisplastik Sendrom

Böbrek fonksiyonu (Kl_{KR})	Doz ayarlaması	
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Başlangıç dozu	Günde bir defa 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-21. günlerinde)
	Doz düzeyi -1*	Günde bir defa 2,5 mg veya gün ağır 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-28. günlerinde)
	Doz düzeyi -2*	Gün ağır 2,5 mg veya haftada iki defa 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-28. günlerinde)
Ağır derecede böbrek bozukluğunda ($Kl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	Başlangıç dozu	Günde bir defa 2,5 mg veya gün ağır 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-21. günlerinde)
	Doz düzeyi -1*	Gün ağır 2,5 mg veya haftada iki defa 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-28. günlerinde)
	Doz düzeyi -2*	Haftada iki defa 2,5 mg veya haftada bir defa 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-28. günlerinde)
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) ($Kl_{KR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektiren) Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.	Başlangıç dozu	Günde bir defa 2,5 mg mg veya gün ağır 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-21. günlerinde)
	Doz düzeyi -1*	Gün ağır 2,5 mg veya haftada iki defa 5 mg (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-28. günlerinde)
	Doz düzeyi -2*	Haftada iki defa 2,5 mg veya haftada bir defa 5 mg

	(tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-28. günlerinde)
--	---

* Yukarıda tanımlandığı üzere RİVELİME ile ilişkili olduğu düşünülen 3. veya 4. derece nötropeni veya trombositopeni veya 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi yönetmek için tedavi sırasında ve tedaviye yeniden başlanması için önerilen doz azaltma basamakları

Mantle Hücreli Lenfoma

Böbrek fonksiyonu (Cockcroft-Gault)	Doz ayarlaması (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde)
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq K_{KR} < 50$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg*
Ağır derecede böbrek bozukluğunda $K_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg veya Gün aşırı 15 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı $K_{KR} < 30$ 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.

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

RİVELİME güvenlilik kaygıları nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon:

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

Multipl Miyelom

RİVELİME klinik çalışmalarda 91 yaşına kadar olan multipl miyelomlu hastalarda kullanılmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Yeni Tanı Almış Multipl Miyelom

Tedavi planlanmadan önce 75 yaş ve üzeri yeni multipl miyelom tanısı konmuş hastalar dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

75 yaş üzeri hastalar için, deksametazon başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1, 8, 15 ve 22. günlerinde, günde bir defa oral yolla uygulanan 20 mg'dır.

Lenalidomid alan 75 yaş ve üstü yeni tanı almış multipl miyelomlu hastalarda, tedavinin kesilmesine yol açan ciddi advers reaksiyonlar daha yüksek bir insidansı vardır.

Lenalidomid kombine tedavi, yeni teşhis edilen multipl miyelom hastalarında genç nüfusa kıyasla 75 yaşından büyük hastalarda daha az tolere edilir. İntolerans (3 veya 4. derece yan etkiler ve ciddi yan etkiler) nedeniyle 75 yaşından küçük hastalara oranla bu hastalarda tedavi kesilmesi daha yüksek orandadır.

Önceden En Az Bir Tedavi Almış Multipl Miyelom

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 güvenilirlik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemektedir; bununla birlikte yaşlı kişilerin daha yatkın olduğu göz ardı edilmemelidir.

Miyelodisplastik Sendrom

RİVELİME klinik çalışmalarda 95 yaşına kadar olan miyelodisplastik sendromlu hastalarda kullanılmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

RİVELİME ile tedavi edilen miyelodisplastik sendrom hastalarında, 65 yaş üzeri hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir.

Mantle Hücreli Lenfoma

RİVELİME klinik çalışmalarda 88 yaşına kadar olan mantle hücreli lenfomalı hastalarda kullanılmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

RİVELİME ile tedavi edilen mantle hücreli lenfoma hastaları için, 65 yaş altındaki hastalar ile karşılaştırıldığında, 65 yaş ve üstü hastalarda güvenilirlik ve etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1),
- Gebe kadınlar,
- Gebelik Önleme Programı'nın tüm koşullarına uyulmayan durumlarda, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lenalidomid diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde verildiğinde, tedaviye başlamadan önce ilgili ürünlerin KÜB'ne bakılmalıdır.

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.

Talidomid ile çapraz alerjiye yol açabilir.

Lenalidomid maymunlarda, talidomid kullanımında tanımlananlara benzer malformasyonları indüklemiştir (bkz. 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 kullanımını kontrendikedir:

- Doğmamış çocuk için beklenen teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan en az 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından en az 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, en az 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 (bkz. Bölüm 5.2). Önlem olarak ve böbrek yetmezliği gibi uzamış eliminasyon zamanına sahip özel

popülasyonlar dikkate alınarak 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 en az 7 gün 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 Programı'nın 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 en az 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi sırasında, lenalidomid tedavisinden en az 4 hafta sonrasına kadar ve doza ara verildiğinde bile; hasta cinsel ilişkiden bütünüyle ve sürekli olarak uzak duracağını her ay taahhüt etmedikçe, etkili bir doğum kontrol yöntemlerinden birini kullanmalıdır. Etkili bir yöntem belirlenmediyse, hasta etkili bir korunmanın başlatılması için uygun şekilde eğitim almış bir sağlık profesyoneline yönlendirilmelidir.

Aşağıdakiler uygun doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:

- İmplant,
- Levonorgestrel salan rahim içi araçlar (RİA),
- 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).

RİVELİME ve deksametazon alan multipl miyelomlu hastalarda ve daha düşük düzeyde olmak üzere RİVELİME monoterapisi alan multipl miyelomlu, miyelodisplastik sendromlu ve mantle hücreli lenfomalı hastalarda artan venöz tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir (bkz. 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 (bkz. 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 araçlar, yerleştirme sırasında olası enfeksiyon riski ve nötropeni veya trombositopenili hastaları tehlikeye sokabilecek menstrüel kan kaybı nedeniyle genellikle önerilmez.

Gebelik testi

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 en az 4 hafta dahil en az 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 güvenli olarak imha edilmesi için eczacılara teslim edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Hastalar tedavi boyunca ya da lenalidomidin kesilmesinden en az 7 gün sonrasına kadar kan bağışı yapmamalıdır.

Eğitim malzemeleri, reçeteleme ve dağıtım 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 Programı'nda 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 kadınlar için reçeteler maksimum 4 hafta tedavi ve diğer tüm hastalar için reçeteler maksimum 12 haftalık tedavi süresince olabilir.

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Miyokard infarktüsü

Miyokard infarktüsü, özellikle bilinen risk faktörlerine sahip olan ve deksametazon ile kombinasyon halinde RİVELİME alan hastalarda ilk 12 ay içinde bildirilmiştir. Bilinen risk faktörleri olan hastalar önceden geçirilmiş tromboz hali de dahil edilerek – daha yüksek riskli olabilirler ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin (örn. sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi) minimum düzeye indirilmesi için önlemler alınmalıdır.

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

Multipl miyelomlu hastalarda, lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonu, artmış venöz tromboemboli (ağırlıklı olarak derin ven trombozu ve pulmoner emboli) riski ile ilişkilidir. Venöz tromboemboli riski lenalidomidin prednisolon ve melfelan ile kombinasyonunda daha az görülür.

Multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom ve mantle hücreli lenfoma hastalarında, lenalidomid monoterapisi ile tedavi, lenalidomid ile kombinasyon tedavisi ile tedavi olan multipl miyelom hastalarına göre daha düşük venöz tromboembolizm (başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm) riski ile ilişkilendirilmişti (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Multipl miyelomlu hastalarda, lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonu, artmış arteriyel tromboembolizm (ağırlıklı olarak Miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay) riski ile ilişkilidir ve lenalidomidin prednisolon ve melfelan ile kombinasyonunda daha az görülür. Lenalidomid kombinasyon tedavisi ile tedavi edilenlere kıyasla lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında arteriyel tromboemboli riski 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 büyük doz kısıtlayıcı toksisitesi nötropeni ve trombositopenidir. Lenalidomid tedavisinin başlangıcında, ilk 8 hafta boyunca her hafta ve ardından ayda bir kez sitopenileri izlemek amacıyla diferansiyel sayımı ile lökosit sayımı, trombosit sayımı, hemoglobin ve hematokrit dahil tam kan sayımı yapılmalıdır. Mantle hücreli lenfoma hastalarında, takip programı 3. ve 4. sikluslarda her 2 haftada bir ve ardından her siklusun başlangıcında olmalıdır. Dozda azaltma gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni durumunda hekim tedavide büyüme faktörlerinin kullanılmasını düşünmelidir. Hastalara febril nöbetlerini derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Hastalara ve hekimlere, özellikle kanamaya neden olabilen ilaçların eşzamanlı kullanıldığı hastalarda (bkz. Bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar) peteşi ve epistaksis dahil, kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir.

RİVELİME'in diğer miyelosüpresif ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

- Yeni tanı almış multipl miyelom: Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) geçiren hastalarda lenalidomid idamesi

CALGB 100104'ten elde edilen advers reaksiyonlar, yüksek doz melfalan ve OKHT (YDM/OKHT) sonrası bildirilen advers olayların yanı sıra idame tedavisi periyodundaki olayları da içermektedir. İkinci bir analiz, idame tedavisi başladıktan sonra ortaya çıkan olayları tanımlamıştır. IFM 2005-02'deki advers reaksiyonlar sadece idame tedavisi periyodundaki olaylardır.

Genel olarak OKHT geçirmiş yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında, lenalidomid idamesinin değerlendirildiği 2 çalışmada (sırasıyla; CALGB 100104'te %32,1 karşısında %26,7 [idame tedavisinden sonra %16,1 karşısında %1,8] ve IFM 2005-02'de %16,4 karşısında %0,7) lenalidomid idame kollarında, plasebo idame kolları ile karşılaştırıldığında, 4. derece nötropeni daha yüksek bir sıklıkla gözlenmiştir. Tedaviden kaynaklanan ve lenalidomidin kesilmesine neden olan nötropeni advers olayları sırasıyla CALGB 100104'te

hastaların %2,2'sinde ve IFM 2005- 02'de hastaların %2,4'ünde bildirilmiştir. 4. derece febril (ateşli) nötropeni her iki çalışmada da lenalidomid idame kolları ile plasebo idame kolları arasında benzer sıklıklarda bildirilmiştir (%0,4 karşısında %0,5 [idame tedavisi başladıktan sonra CALGB 100104'te %0,4 karşısında %0,5] ve IFM 2005- 02'de %0,3 karşısında %0). Hastalara, ateşli epizodu derhal bildirmeleri söylenmelidir; tedaviye ara vermek ve/veya dozu azaltmak gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Otolog kök hücre transplantasyonu geçirmiş olan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında lenalidomid idamesini değerlendiren çalışmalarda lenalidomid idame kollarında, plasebo idame kolları ile karşılaştırıldığında, 3. veya 4. derece trombositopeni daha yüksek bir sıklıkla gözlenmiştir (CALGB 100104'te %37,5 karşısında %30,3 [idame tedavisi başladıktan sonra %17,9 karşısında %4,1] ve IFM 2005-02'de %13,0 karşısında %2,9). Hastalara ve hekimlere peteşi (küçük kırmızı cilt kanamaları) ve epistaksis (burun kanamaları) özellikle kanamaya neden olabilen ilaçların eşzamanlı kullanıldığı durumlar dahil, kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar).

- Yeni tanı almış multipl miyelom: Kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan hastalarda bortezomib, deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu

4. derece nötropeni, SWOG S0777 çalışmasında lenalidomid'in bortezomib ve deksametazon ile kombinasyonu (RVd) kolunda Rd karşılaştırma koluna göre daha düşük sıklıkta görülmüştür (% 2,7'ye karşı % 5,9). Dördüncü derece febril nötropeni RVd ve Rd kolda benzer sıklıkta rapor edilmiştir (%0,0'a karşı % 0,4). Hastalara febril epizodları derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir; bir tedavi kesintisi ve/veya doz azaltımı gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

3. veya 4. derece trombositopeni, RVd koluna kıyasla ve Rd karşılaştırma koluna göre daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (sırasıyla %17,2'e karşı % 9,4).

- Yeni tanı almış multipl miyelom: Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan hastalarda hastalık progresyonuna kadar deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu

4. derece nötropeni, karşılaştırma koluna kıyasla düşük doz deksametazonla kombinasyon halinde lenalidomid uygulanan kollarda daha düşük sıklıkta gözlenmiştir (Melfalan/prednizolon/talidomid kolunda %15'e karşı Rd'de [sürekli tedavi] ve Rd18'de [dört haftalık 18 siklüs tedavi boyunca] %8,5, bkz. Bölüm 4.8). 4. derece nötropenik ateş epizotlarının karşılaştırma koluyla tutarlı olduğu görülmüştür (Melfalan/prednizolon/talidomid kolunda %0,7'ye karşı Rd ve Rd18 lenalidomid/deksametazon tedavisi uygulanan hastalarda %0,6, bkz. Bölüm 4.8).

3. veya 4. derece trombositopeni, karşılaştırma koluna kıyasla Rd ve Rd18 kollarında daha düşük sıklıkta gözlenmiştir (sırasıyla %11,1'e karşı %8,1).

- Multipl miyelom: önceden en az bir tedavi almış hastalar

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, önceden en az bir tedavi almış 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; bkz. 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; bkz. 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; bkz. Bölüm 4.8).

- Miyelodisplastik sendrom

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

- Mantle hücreli lenfoma

MHL hastalarında lenalidomid tedavisi, kontrol kolundaki hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda 3. ve 4. derece nötropeni ve trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (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 almış multipl miyelomun tedavisinde lenalidomid'in deksametazon ya da melfalan ve prednizolon ile kombine tedavisi ya da lenalidomid'in monoterapisi ya da uzun süreli lenalidomid kullanımına bağlı olarak periferik nöropatide herhangi bir artış olmamıştır.

Multipl miyelom hastalarında lenalidomidin intravenöz bortezumib ve deksametazon ile kombinasyonu, daha yüksek bir periferik nöropati sıklığı ile ilişkilidir. Bortezumib subkutan olarak uygulandığında sıklığı daha düşüktür. Ek bilgi için bölüm 4.8 ve bortezumib KÜB'ne bakınız.

Tümör alevlenme reaksiyonu ve tümör lizis sendromu

Lenalidomid anti-neoplastik aktiviteye sahip olduğu için, tümör lizis sendromunun (TLS) komplikasyonları meydana gelebilir. Lenalidomid ile tedavi edilen kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında yaygın olarak ve lenfoma hastalarında yaygın olmayan şekilde TLS ve tümör alevlenme reaksiyonu (TAR) gözlenmiştir. Lenalidomid ile tedavi sırasında ölümcül TLS vakaları bildirilmiştir. TLS ve TAR riski taşıyan hastalar, tedavi öncesinde yüksek tümör yükü bulunan hastalardır. Bu hastalarda RİVELİME'e başlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, özellikle ilk siklus veya doz yükseltme sırasında yakından takip edilmeli ve uygun tedbirler alınmalıdır. Lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında TLS seyrek olarak bildirilirken, lenalidomid ile tedavi edilen miyelodisplastik sendrom hastalarında TLS bildirilmemiştir.

- Mantle hücreli lenfoma

TAR için dikkatli bir takip ve değerlendirme önerilmektedir. Tanıda mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks'i (MIPI) yüksek olan ya da başlangıçta kitlesel hastalığı (en uzun çapı ≥ 7 cm olan en az bir lezyon) olan hastalar TAR riski altında olabilirler. Tümör alevlenme reaksiyonu hastalık ilerlemesini taklit edebilir. MHL-001 çalışmasında 1. derece ve 2. derece TAR gelişmiş hastalar, TAR semptomlarına yönelik olarak kortikosteroidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve/veya narkotik analjezikler ile tedavi edilmiştir. TAR için terapötik önlem alma kararı, her bir hastada dikkatli bir klinik değerlendirme yapıldıktan sonra alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Tümör yükü

- Mantle hücreli lenfoma

Alternatif tedavi seçenekleri mevcutsa, yüksek tümör yükü bulunan hastaların tedavisi için lenalidomid önerilmemektedir.

Erken ölüm

MHL-002 çalışmasında erken (20 hafta içinde) ölümlerde genel olarak belirgin bir artış meydana gelmiştir. Başlangıçta yüksek tümör yükü bulunan hastalar, erken ölüm açısından daha yüksek bir risk altındadır; lenalidomid kolunda 16/81 (%20) erken ölüm ve kontrol kolunda 2/28 (%7) erken ölüm meydana gelmiştir. 52 haftalık dönemde elde edilen rakamlar sırasıyla 32/81 (%40) ve 6/28'dir (%21) (bkz. Bölüm 5.1).

Advers olaylar

MHL-002 çalışmasında 1. tedavi siklusu esnasında, lenalidomid kolunda yüksek tümör yükü bulunan 11/81 (%14) hasta tedaviden çekilirken, bu sayı kontrol kolunda 1/28'dir (%4). Lenalidomid kolunda 1. tedavi siklusu esnasında yüksek tümör yükü bulunan hastaların tedaviden ayrılmasının temel nedeni advers olaylardır, 7/11 (%64).

Dolayısıyla yüksek tümör yükü bulunan hastalar, TAR belirtileri dahil olmak üzere advers reaksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). TAR için doz ayarlamalarıyla ilgili olarak bölüm 4.2'ye bakınız. Yüksek tümör yükü, çapı ≥ 5 cm olan en az bir lezyon ya da ≥ 3 cm olan 3 lezyon olarak tanımlanmıştır.

Alerjik reaksiyonlar

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda alerjik reaksiyon/hipersensitivite reaksiyonlarına ilişkin vakalar bildirilmiştir (bkz. 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 kullanımına bağlı Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS'i içeren ciddi kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar reçete eden doktor tarafından bu reaksiyonların işaret ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve eğer bu semptomlar gelişirse derhal tıbbi yardım almaları hastalara anlatılmalıdır. Eksfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya SJS, TEN ya da 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

Daha önce tedavi görmüş lenalidomid/deksametazon alan miyelomlu hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda ikinci primer malignitelerde kontrollere kıyasla (100 hasta/yılı başına 1,38) bir artış (100 hasta/yılı başına 3,98) gözlenmiştir. İnvaziv olmayan ikinci primer maligniteler bazal hücreli veya skuamöz hücreli deri kanserlerinden oluşmaktadır. İnvaziv ikinci primer malignitelerin çoğu solid tümör malignitelerdir.

Nakile elverişli olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, progresyona kadar, melfalan ve prednizon (100 hasta/yılı başına 1,75) ile kombinasyon halinde lenalidomid kullanan hastalarda hematolojik ikinci primer malignite (Akut Miyeloid Lösemi, MDS vakaları) insidans oranında prednizon ile kombinasyon halinde melfalana (100 hasta/yılı başına 0,36) kıyasla 4,9 katlık bir artış gözlenmiştir.

Progresyona kadar veya 18 ay boyunca deksametazon ile kombinasyon halinde lenalidomid kullanan hastalarda hematolojik ikinci primer malignite insidans oranı (100 hasta/yılı başına 0,16) melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde talidomide (100 hasta/yılı başına 0,79) kıyasla artmamıştır.

Progresyona kadar veya 18 ay boyunca deksametazon ile kombinasyon halinde lenalidomid kullanan hastalarda (100 hasta/yılı başına 1,58) solid tümör ikinci primer malignite insidans oranında melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde talidomide (100 hasta/yılı başına 1,19) kıyasla 1,3 kat artış gözlenmiştir.

Bortezomib ve deksametazon ile birlikte lenalidomid alan yeni tanı konmuş multipl miyelom hastalarında hematolojik ikinci primer malignite insidans oranı 100 kişi başına 0 – 0,16 ve solid tümör ikinci primer malignite insidans oranı 100 kişi başına 0,21 – 1,04'tür.

Lenalidomid ile ilişkili sekonder primer malignitelerin riskinde artış, kök hücre nakli sonrasında yeni tanı almış multipl miyelom bağlamında da önem taşımaktadır. Bu risk henüz tam anlamıyla karakterize edilmemiş olmakla birlikte, bu bağlamda lenalidomid düşünülürken ve kullanılırken bu durum akılda bulundurulmalıdır.

En göze çarpanları AML, MDS ve B hücresi maligniteleri (Hodgkin lenfoması dahil) olmak üzere hematolojik malignitelerin oranı, lenalidomid kolları için 100 hasta/yılı başına 1,31, plasebo kolları için ise 100 hasta/yılı başına 0,58 (otolog kök hücre tedavisi [OKHT] sonrasında lenalidomide maruz kalan hastalarda 100 hasta/yılı başına 1,02 ve OKHT sonrasında lenalidomide maruz kalmayan hastalarda 100 hasta/yılı başına 0,60) şeklinde olmuştur. Solid tümör ikinci primer malignitelerin insidansı lenalidomid kolları için 100 hasta/yılı başına 1,36 ve plasebo kolları için 100 hasta/yılı başına 1,05 bulunmuştur (OKHT sonrasında lenalidomide maruz kalan hastalar için 100 hasta/yılı başına 1,26 ve OKHT sonrasında lenalidomide maruz kalmayan hastalar için 100 hasta/yılı başına 0,6).

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.

Düşük ve orta-1 riskli MDS’de akut miyeloid lösemiye progresyon

- Karyotip

Kompleks sitogenetik dahil başlangıç değişkenleri, transfüzyona gereksinimi olan ve del(5q) anomalisi bulunan hastalarda AML’ye progresyon ile ilişkilendirilmektedir. Düşük ve orta-1 riskli miyelodisplastik sendromlu hastalarda lenalidomid ile gerçekleştirilen iki klinik çalışmanın birleştirilmiş analizlerinde, kompleks sitogenetiğe sahip hastalarda 2 yıllık tahmini AML’ye progresyon kümülatif riski en yüksek olmuştur (%38,6). İzole del(5q) anormalliği olan hastalarda tahmini 2 yıllık AML’ye progresyon oranı, del(5q) ve ek bir sitogenetik anomalisi bulunan hastalardaki %17,3’e kıyasla %13,8 olmuştur.

Bunun sonucu olarak MDS, del(5q) ve kompleks sitogenetik ile ilişkili olduğunda, lenalidomidin yarar/risk oranı bilinmemektedir.

- TP53 durumu

TP53 mutasyonu, daha düşük riskli MDS del5q hastalarının %20 ile %25’inde bulunmaktadır ve AML’ye daha yüksek progresyon riski ile ilişkilendirilmektedir. Düşük ve orta-1 riskli miyelodisplastik sendrom hastalarında gerçekleştirilen bir klinik lenalidomid çalışmasının (MDS-004) post-hoc analizinde tahmini 2 yıllık AML’ye progresyon oranı, IHC-p53 pozitif (TP53 mutasyon durumu için alternatif olarak p53 proteinin immünohistokimyasal değerlendirmesi kullanılarak güçlü nükleer boyamanın %1’i kesim düzeyi) hastalarda %27,5 ve IHC-p53 negatif hastalarda %3,6 bulunmuştur (p=0,0038) (bkz. Bölüm 4.8)

Mantle hücreli lenfomada diğer malignitelere progresyon

Mantle hücreli lenfomada; AML, B-hücre maligniteleri ve melanom dışı deri kanseri (MDDK) muhtemel risklerdir.

Karaciğer Bozuklukları

Kombinasyon tedavisinde lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda ölümcül vakaları da içeren hepatik yetmezlik bildirilmiştir: akut hepatik yetmezlik, toksik hepatit, sitolitik hepatit, kolestatik hepatit ve karma sitolitik/kolestatik hepatit bildirilmiştir. İlaçla indüklenen şiddetli hepatotoksisitenin mekanizması halen bilinmemekle birlikte, bazı vakalarda önceden mevcut viral karaciğer hastalığı, başlangıç karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik ve antibiyotiklerle tedavi muhtemel risk faktörleri olabilir.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri yaygın olarak bildirilmiştir ve genellikle asemptomatik olup, doz uygulamasına ara verilmesi ile geri dönüşümlüdür. Parametreler, başlangıç değerlerine döndüğünde daha düşük bir dozla 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. Karaciğer fonksiyonlarının özellikle eşzamanlı viral karaciğer enfeksiyonu ya da öyküsü olan hastalarda ya da lenalidomid, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla kombine edildiğinde, takip edilmesi önerilmektedir.

Nötropenin eşlik ettiği veya etmediği enfeksiyon

Multipl miyelom hastaları pnömoni de dahil olmak üzere enfeksiyonlar geliştirmeye yatkındır. Transplantasyona uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında kullanılan lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonunda MPT (Melfalan, Prednizolon, Talidomid)'ye göre ve OKHT geçirmiş yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında lenalidomid idamesinde plaseboya göre daha yüksek bir enfeksiyon oranı gözlenmiştir. Nötropeni bağlamında derece ≥ 3 enfeksiyonlar hastaların üçte birinden daha azında meydana gelmiştir. Enfeksiyonlar için bilinen risk faktörleri bulunan hastalar yakından izlenmelidir. Tüm hastalara enfeksiyonun ilk belirtisinde (örn. öksürük, ateş vb.) derhal tıbbi yardım almaları söylenmelidir, böylelikle enfeksiyonun şiddetini azaltmak için erken tedaviye olanak sağlanır.

Viral Reaktivasyon

Lenalidomid kullanan hastalarda ciddi herpes zoster veya hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu dahil viral reaktivasyon vakaları bildirilmiştir.

Bazı viral reaktivasyon vakalarının ölümcül sonuçları bulunmaktadır.

Bazı herpes zoster reaktivasyon vakaları, lenalidomid tedavisinin geçici olarak durdurulmasını veya kalıcı olarak kesilmesini gerektirecek şekilde uygun antiviral tedavi

ihtiyacı duyulan yaygın herpes zoster, menenjit herpes zoster veya oftalmik herpes zoster ile sonuçlanmıştır.

Lenalidomid kullanan ve önceden hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olmuş hastalarda nadiren hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bu vakalardan bazıları lenalidomidin kesilmesine neden olan ve uygun antiviral tedavi gerektiren akut karaciğer yetmezliğine ilerlemiştir. Lenalidomid ile tedaviye başlanmadan önce hepatit B virüs durumu tespit edilmelidir. HBV enfeksiyonu test sonucu pozitif çıkan hastalar için hepatit B tedavisinde uzmanlığı olan bir hekime danışılması önerilmektedir. Anti-HBc pozitif fakat HBsAg negatif olan hastalar da dahil olmak üzere önceden HBV ile enfekte olmuş hastalarda lenalidomid kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar tedavi süresince aktif HBV enfeksiyonunun belirti ve bulguları açısından yakından izlenmelidir.

Progresif multifokal lökoensefalopati

Ölümcül vakalar da dahil olmak üzere progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları lenalidomid ile bildirilmiştir. PML, lenalidomid ile tedaviye başladıktan birkaç ay ila birkaç yıl sonra bildirilmiştir. Vakalar genellikle eşlik eden deksametazon veya diğer immünosupresif kemoterapi ile önceden tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Doktorlar düzenli aralıklarla hastaları izlemek ve yeni veya kötüleşen nörolojik belirtiler, bilişsel veya davranışsal belirtileri veya bulguları olan hastalarda ayırıcı tanıda PML'yi dikkate almalıdırlar. Hastaların, eşlerini veya bakıcılarını tedavi hakkında bilgilendirmeleri tavsiye edilmelidir, çünkü hastanın farkında olmadığı belirtileri fark edebilirler.

PML'nin değerlendirilmesi, nörolojik muayene, beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve beyin omurilik sıvısı analizine polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile JC virüs (JCV) DNA analizi veya bir beyin biyopsisinde JCV testine dayanmalıdır. Negatif bir JCV PCR, PML'Yİ dışlamaz. Alternatif tanı koyulamaması durumunda ek takip ve değerlendirme gerektirebilir.

PML şüphesi varsa, PML dışlanana kadar sonraki dozlar verilmemelidir. PML doğrulanırsa, lenalidomid kalıcı olarak kesilmelidir.

• Yeni tanı almış multipl miyelom hastaları

Yetmiş beş yaş üstü hastalarda, ISS evre III, ECOG PS ≥ 2 veya $KL_{KR} < 60$ mL/dak değerlerine sahip hastalarda lenalidomid kombinasyon halinde verildiğinde daha yüksek intolerans oranları görülmüştür (derece 3 veya 4 advers olaylar, ciddi advers olaylar, bırakma). Hastalar yaş, ISS evre III, ECOG PS ≥ 2 veya $KL_{KR} < 60$ mL/dak değerleri dikkate alınarak, lenalidomid kombinasyonlarını tolere etme kapasiteleri açısından dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Katarakt

Lenalidomidi deksametazon ile kombinasyon halinde kullanan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında, özellikle uzun süre kullanımda, katarakt daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir. Görme kabiliyetinin düzenli izlenmesi 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 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 (bkz. 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 tıbbi ürünlerin 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 (bkz. 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

Günde bir kez lenalidomid 10 mg ile birlikte uygulanması, digoksinin (0,5 mg, tek doz) plazma konsantrasyonunu % 90 GA (güven aralığı) ile % 14 arttırmıştır [% 0,52 - % 28,2]. Etkinin klinik kullanımda (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 (günde bir kez 40 mg) eşzamanlı uygulanmasının, lenalidomidin (günde bir kez 25 mg) çoklu doz farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır.

P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşimler

Lenalidomid, *in vitro* bir P-gp substratıdır; fakat bir P-gp inhibitörü değildir. Sağlıklı gönüllülerde, güçlü P-gp inhibitörü olan kinidinin (600 mg, günde iki defa) çoklu dozlarının ya da orta derecede P-gp inhibitörü/substratı olan temsirolimusun (25 mg), lenalidomid (25 mg) ile eş zamanlı uygulanması lenalidomid'in farmokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye neden olmamaktadır. Lenalidomid'in eşzamanlı uygulanması lenalidomidin, temsirolimusun farmakokinetiklerini değiştirmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Teratojenik etkisi nedeniyle, hasatanın çocuk doğurma potansiyeline sahip olmadığını gösteren güvenilir bir kanıt bulunmuyorsa, lenalidomid Gebelik Önleme Programı (bkz. Bölüm 4.4) kapsamında reçete edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavinin 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi süresince ve tedavinin ardından 4 haftaya kadar etkili doğum kontrol yöntemi uygulamak zorundadır. Eğer lenalidomid ile 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 ile tedavi sırasında, ilaç insan semeninde aşırı derecede düşük düzeylerde bulunmaktadır ve sağlıklı gönüllülerde ilaç kesildikten 3 gün sonra insan semeninde tespit edilememektedir (bkz. Bölüm 5.2). Önlem olarak ve böbrek yetmezliği gibi eliminasyon süresinin uzun olduğu özel popülasyonlar göz önünde bulundurularak, lenalidomid alan tüm erkek hastalar, eşlerinin gebe ya da çocuk doğurma potansiyelinin olması ve herhangi bir

doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 1 hafta boyunca prezervatif kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Lenalidomidin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

RİVELİME gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. 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 (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, lenalidomidin teratojenik etki göstermesi beklenir ve lenalidomid gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme Yeteneği/Fertilite

500 mg/kg'a (vücut yüzey alanına göre 25 mg ve 10 mg insan dozlarının sırasıyla yaklaşık 200 ila 500 katı) kadar olan lenalidomid dozları ile sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışması fertilite ve parenteral toksisite üzerinde 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 yorgunluk, sersemlik, uyku hali, baş dönmesi, vertigo ve bulanık görme bildirilmiştir. Bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkat edilmesi önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Yeni tanı konmuş multipl miyelom: OKHT geçirmiş lenalidomid idamesi ile tedavi edilen hastalar

CALGB 100104'ten elde edilen advers reaksiyonların tespiti için konservatif bir yaklaşım uygulanmıştır. Tablo 1'de listelenen advers reaksiyonlar, HDM/OKHT sonrasında bildirilen olayların yanı sıra idame tedavisi periyodundaki olayları da içermektedir. İdame tedavisi başladıktan sonra meydana gelen olayları tanımlayan ikinci bir analiz, Tablo 1'de tarif edilen sıklıkların, idame tedavisi sırasında gerçekte gözlenenden aslında daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. IFM 2005-02'deki advers reaksiyonlar sadece idame tedavisi periyodundandır.

Plaseboya kıyasla lenalidomid ile daha sık gözlenen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq 5\%$) şunlardır:

- Pnömoniler (%10,6; kombine dönem) IFM 2005-02'den
- Akciğer enfeksiyonu (%9,4 [idame tedavisi başladıktan sonra %9,4]) CALGB 100104'ten

IFM 2005-02 çalışmasında plaseboya kıyasla lenalidomid idamesi ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar nötropeni (%60,8), bronşit (%47,4), ishal (%38,9), nazofarenjit (%34,8), kas spazmları (%33,4), lökopeni (%31,7), asteni (%29,7), öksürük (%27,3), trombositopeni (%23,5), gastroenterit (%22,5) ve pireksi (%20,5) olmuştur.

CALGB 100104 çalışmasında plaseboya kıyasla lenalidomid idamesi ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar nötropeni (%79 [idame tedavisi başladıktan sonra %71,9]), trombositopeni (%72,3 [%61,6]), ishal (%54,5 [%46,4]), döküntü (%31,7 [%25]), üst solunum yolu enfeksiyonu (%26,8 [%26,8]), yorgunluk (%22,8 [%17,9]), lökopeni (%22,8 [%18,8]) ve anemi (%21,0 [%13,8]) olmuştur.

Bortezomib ve deksametazonun lenalidomid ile kombinasyonu ile tedavi edilen, kök hücre nakline uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında

SWOG S0777 çalışmasında, lenalidomid-deksametazon kombinasyonuna göre lenalidomid - bortezomib-deksametazon kombinasyonunda daha sık görülen ciddi advers reaksiyon ($\geq 5\%$):

- Hipotansiyon (% 6,5), akciğer enfeksiyonu (%5,7), dehidrasyon (% 5)

Lenalidomid-deksametazon kombinasyonuna göre lenalidomid-bortezomib-deksametazon kombinasyonunda daha sık görülen ciddi advers reaksiyonlar: Yorgunluk (73,7%), periferik nöropati (71,8%), trombositopeni (57,6%), kabızlık (56,1%), hipokalsemi (50%).

Düşük doz deksametazon ve lenalidomid kombinasyonu ile tedavi edilen, OKHT uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında

Melfalan, prednizon ve talidomid (MPT) ile karşılaştırıldığında düşük doz deksametazon (Rd ve Rd18) ile kombinasyon halinde lenalidomid ile daha sık görülen ciddi advers reaksiyonlar ($\geq 5\%$):

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

Rd veya Rd18 ile MPT'den daha sık görülen istenmeyen etkiler: ishal (%45,5), yorgunluk (%32,8), sırt ağrısı (%32), asteni (%28,2), uykusuzluk (%27,6), döküntü (%24,3), iştah azalması (%23,1), öksürük (%22,7), pireksi (%21,4) ve kas spazmları (%20,5)

Önceden en az bir tedavi almış multipl miyelom

İki adet Faz 3 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) (bkz. Bölüm 4.4),
- 4. derece nötropeni (bkz. 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, yorgunluk (%43,9), nötropeni (%42,2), kabızlık (%40,5), diyare (%38,5), kas krampı (%33,4), anemi (%31,4), trombositopeni (%21,5) ve deri döküntüsüdür (%21,2).

Miyelodisplastik sendrom

Miyelodisplastik sendrom hastalarında lenalidomidin genel güvenlilik profili, bir Faz 2 çalışma ve bir Faz 3 çalışmada yer alan toplam 286 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Faz 2 çalışmasında yer alan 148 hastanın tamamına lenalidomid tedavisi uygulanmıştır. Faz 3 çalışmasında, çalışmanın çift kör fazı sırasında 69 hastaya 5 mg lenalidomid, 69 hastaya 10 mg lenalidomid ve 67 hastaya plasebo uygulanmıştır.

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

Ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Faz 3 çalışmasında kontrol koluna kıyasla lenalidomid gruplarında en sık gözlenen advers reaksiyonlar, nötropeni (%76,8), trombositopeni (%46,4), diyare (%34,8), kabızlık (%19,6), bulantı (%19,6), pruritus (%25,4), döküntü (%18,1), yorgunluk (%18,1) ve kas spazmlarıydı (%16,7).

Mantle hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma hastalarında lenalidomidin genel güvenlilik profili, randomize, kontrollü bir Faz 2 çalışma olan MHL-002'deki 254 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Buna ek olarak, destekleyici çalışma MHL-001'den elde edilen advers reaksiyonlar da Tablo 3'e dahil edilmiştir.

MHL-002 çalışmasında kontrol kolu ile karşılaştırıldığında lenalidomid kolunda daha sık gözlenen (en az %2 farklılık) ciddi advers reaksiyonlar aşağıdakilerdir:

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

MHL-002 çalışmasında kontrol kolu ile karşılaştırıldığında lenalidomid kolunda daha sık meydana gelmiş en sık gözlenen advers reaksiyonlar; nötropeni (%50,9), anemi (%28,7), diyare (%22,8), yorgunluk (%21), konstipasyon (%17,4), pireksi (%16,8) ve deri döküntüsüdür (alerjik dermatit dahil) (%16,2).

MHL-002 çalışmasında erken (20 hafta içinde) ölümlerde genel olarak belirgin bir artış meydana gelmiştir. Başlangıçta yüksek tümör yükü bulunan hastalar, erken ölüm açısından daha yüksek bir risk altındadır; lenalidomid kolunda 16/81 (%20) erken ölüm ve kontrol kolunda 2/28 (%7) erken ölüm meydana gelmiştir. 52 haftalık dönemde elde edilen rakamlar sırasıyla 32/81 (%40) ve 6/28'dir (%21) (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavinin birinci siklusu sırasında, lenalidomid kolunda yüksek tümör yükü bulunan 11/81 (%14) hasta tedaviden çekilirken bu sayı kontrol grubunda 1/28'dir (%4). Lenalidomid kolunda tedavi siklusu 1 sırasında yüksek tümör yükü bulunan hastaların tedaviden ayrılmasının temel nedeni advers olaylardır, 7/11 (%64). Yüksek tümör yükü, çapı ≥ 5 cm olan en az bir lezyon ya da ≥ 3 cm olan 3 lezyon olarak tanımlanmıştır.

İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar 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 ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek (izole raporlar dahil $< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda, ana klinik çalışmaların herhangi birinde gözlenen en yüksek sıklığa göre ilgili kategori altına dahil edilmiştir.

Multipl miyelomda lenalidomid monoterapisi için tablolaştırılmış özet

Aşağıda verilen tablo, OKHT geçirmiş lenalidomid idame tedavisi alan hastalarla yürütülen yeni tanı almış multipl miyelom çalışmaları sırasında toplanan verilerden çıkarılmıştır. Veriler, pivot multipl miyelom çalışmalarında plasebo kolları karşısında hastalık progresyonuna kadar devam eden lenalidomid içeren kollardaki daha uzun tedavi süresi için düzeltilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 1: Lenalidomid idame tedavisi ile tedavi edilen multipl miyelomlu hastalarla yürütülen klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar /Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<p>Çok yaygın: Pnömoniler^{◊,a}, üst solunum yolu enfeksiyonu, nötropenik enfeksiyon, bronşit[◊], influenza[◊], gastroenterit[◊], sinüzit, nazofarenjit, rinit</p> <p>Yaygın: Enfeksiyon[◊], idrar yolu enfeksiyonu^{◊,*}, alt solunum sistemi enfeksiyonu, akciğer enfeksiyonu</p>	<p>Çok yaygın: Pnömoniler^{◊,a}, nötropenik enfeksiyon</p> <p>Yaygın: Sepsis^{◊,b}, bakteremi, akciğer enfeksiyonu[◊], alt solunum yolu enfeksiyonu bakteriyel bronşit[◊], influenza[◊], gastroenterit[◊], herpes zoster[◊], enfeksiyon[◊]</p>
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	<p>Yaygın: Miyelodisplastik sendrom^{◊*}</p>	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Nötropeni^{^,◊}, febril nötropeni^{^,◊}, trombositopeni^{^,◊}, anemi, lökopeni[◊], lenfopeni</p>	<p>Çok yaygın Nötropeni^{^,◊}, febril nötropeni^{^,◊}, trombositopeni^{^,◊}, anemi, lökopeni[◊], lenfopeni</p> <p>Yaygın: Pansitopeni[◊]</p>
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<p>Çok yaygın: Hipokalemi</p>	<p>Yaygın: Hipokalemi, dehidratasyon</p>
Sinir sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Parestezi</p> <p>Yaygın: Periferik nöropati^c</p>	<p>Yaygın: Baş ağrısı</p>
Vasküler hastalıklar	<p>Yaygın Pulmoner embolizm^{◊,*}</p>	<p>Yaygın: Derin ven trombozu^{^,◊,d}</p>

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Öksürük Yaygın: Dispne [◇] , rinore	Yaygın: Dispne [◇]
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: İshal, kabızlık, abdominal ağrı, bulantı Yaygın: Kusma, üst abdominal ağrı	Yaygın: İshal, kusma, bulantı
Hepato-bilier hastalıklar	Çok yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Döküntü, deri kuruluğu	Yaygın: Döküntü, kaşıntı
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Kas spazmları Yaygın: Miyalji, kas-iskelet ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk, asteni, pireksi	Yaygın: Yorgunluk, asteni

◇ Klinik çalışmalardaki OKHT geçirmiş yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında ciddi olarak bildirilen advers reaksiyonlar

* Sadece ciddi advers ilaç reaksiyonları için geçerlidir

^ Bkz. Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı.

a “Pnömoniler” kombine advers olay ifadesi şu tercih edilen terimleri kapsar: Bronkopnömoni, Lobar pnömoni, Pneumocystis jiroveci pnömonisi, Pnömoni, Pnömoni klebsiella, Pnömoni legionella, Pnömoni mikoplazmal, Pnömoni pnömokokkal, Pnömoni streptokokkal, Pnömoni viral, Akciğer hastalığı, Pnömonit

b “Sepsis” kombine advers olay ifadesi şu tercih edilen terimleri kapsar: Bakteriyel sepsis, Pnömokokal sepsis, Septik şok, Stafilokokkal sepsis

c “Periferik nöropati” kombine advers olay ifadesi şu tercih edilen terimleri kapsar: Nöropati periferik, Periferik sensöriyal nöropati, Polinöropati

d “Derin ven trombozu” kombine advers olay ifadesi şu tercih edilen terimleri kapsar: Derin ven trombozu, Tromboz, Venöz tromboz

Multipl Miyelom kombinasyon tedavisi için tablolaştırılmış özet

Aşağıdaki tablo kombinasyon tedavisi ile multipl miyelom çalışmaları sırasında toplanan verilerden elde edilmiştir. Veriler, kol içeren lenalidomiddeki tedavinin daha uzun süresine göre ayarlanmamış, hastalık ilerlemesi, çoklu miyelom çalışmalarında karşılaştırmalı kollara karşı devam edene kadar devam etmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 2: Bortezomib ve deksametazon veya deksametazon veya melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelomlu hastalarda klinik çalışmalarda bildirilen tüm advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<p>Çok yaygın: Pnömoni^{◇,◇◇}, üst solunum yolu enfeksiyonu[◇], bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◇], nazofarenjit, farenjit bronşit[◇], rinit</p> <p>Yaygın: Sepsis^{◇,◇◇}, akciğer enfeksiyonu^{◇◇}, idrar yolu enfeksiyonu^{◇◇}, sinüzit[◇]</p>	<p>Yaygın: Pnömoni^{◇,◇◇}, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◇], selülit[◇], sepsis^{◇,◇◇}, akciğer enfeksiyonu^{◇◇}, bronşit[◇], solunum yolu enfeksiyonu^{◇◇}, idrar yolu enfeksiyonu^{◇◇}, enfeksiyöz enterekolit</p>
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	<p>Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinoma^{^,◇} skuamöz deri kanseri^{^,◇*}</p>	<p>Yaygın: Akut miyeloid lösemi[◇], miyelodisplastik sendrom[◇], skuamöz deri kanseri^{^,◇,**}</p> <p>Yaygın olmayan T-hücre tipi akut lösemi[◇], Bazal hücreli karsinoma^{^,◇}, tümör lizis sendrom</p>

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Nötropeni^{^,0,00}, trompositopeni^{^,0,00}, anemi[◇], hemorajik hastalık[^], lökopeni, lenfopeni</p> <p>Yaygın: Febril nötropeni, pansitopeni[◇],</p> <p>Yaygın olmayan: Hemoliz, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik anemi</p>	<p>Çok yaygın: Nötropeni^{^,0,00}, trompositopeni^{^,0,00}, anemi[◇], lökopeni, lenfopeni</p> <p>Yaygın: Febril nötropeni^{^,◇}, pansitopeni[◇], hemolitik 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^{◇,00}, hiperglisemi[◇], hipoglisemi, hipokalsemi[◇], hiponatremi[◇], dehidratasyon[◇], iştah azalması[◇], kilo kaybı</p> <p>Yaygın : Hipomagnezemi, hiperürisemi, hiperkalsemi⁺</p>	<p>Yaygın: Hipokalemi^{◇,00}, hiperglisemi, hipokalsemi[◇], diyabet[◇] hipofosfatemi, , hiponatremi[◇], hiperürikemi, gut, dehidrasyon[◇], iştah azalması[◇], kilo kaybı</p>
Psikiyatrik hastalıklar	<p>Çok yaygın: Depresyon, uykusuzluk,</p> <p>Yaygın olmayan: Libido kaybı</p>	<p>Yaygın: Depresyon, uykusuzluk</p>
Sinir sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Periferik nöropatiler[◇], parestezi, baş dönmesi[◇], tremor, tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı</p> <p>Yaygın: Ataksi, denge bozukluğu,</p>	<p>Çok yaygın: Periferik nöropatiler[◇]</p> <p>Yaygın: Serebrovasküler olaylar[◇], baş</p>

	senkop ^{◊◊} , nevalji, distezi	dönmesi, senkop ^{◊◊} , nevalji Yaygın olmayan: İntrakranial hemoraji [^] , geçici iskemik atak, serebral iskemi
Göz hastalıkları	Çok yaygın: Katarakt, bulanık görme Yaygın: Azalmış görme keskinliği	Yaygın: Katarakt Yaygın olmayan: Körlük
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: Sağırılık (Hipoaküs Dahil), kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıklar	Yaygın: Atriyal fibrilasyon ^{◊◊} , bradikardi Yaygın olmayan: Aritmi, QT uzaması, atriyal çarpıntı, ventriküler ekstrasistoller	Yaygın: Miyokard infarktüsü (akut dahil) ^{^,◊} , atriyal fibrilasyon ^{◊,◊◊} , konjestif kardiyak yetmezlik [◊] , taşikardi, kardiyak yetmezlik ^{◊,◊◊} , miyokardiyal iskemi [◊]
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar [^] , başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm ^{^,◊,◊◊} , hipotansiyon ^{◊◊} Yaygın: Hipertansiyon, ekimoz [^]	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar [^] , başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm ^{^,◊,◊◊} Yaygın: Vaskülit, hipotansiyon ^{◊◊} , hipertansiyon Yaygın olmayan: İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinüs trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar	Çok yaygın: Dispne ^{◊,◊◊} , epistaksis [^] , öksürük Yaygın: Dispne	Yaygın: Solunum sıkıntısı [◊] , dispne ^{◊,◊◊} , pleuritik ağrı ^{◊◊} , hipoksi ^{◊◊}
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare ^{◊,◊◊} , konstipasyon [◊] , abdominal ağrı ^{◊◊} , kusma ^{◊◊} , bulantı, dispepsi, ağız kuruluğu,	

	Yaygın: Eklem şişmesi	Yaygın: Kas güçsüzlüğü ^{◊,◊} , kemik ağrısı [◊] , kas- iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı (sırt ağrısı dahil ^{◊,◊}) Yaygın olmayan: Eklem şişmesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın: Böbrek yetmezliği (akut dahil) ^{◊,◊} Yaygın: Hamatüri [^] , idrar retansiyonu, idrar kaçırma Yaygın olmayan: Edinilen Fanconi sendromu	Yaygın: Renal tübüler nekroz
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın: Eretil disfonksiyon	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk ^{◊,◊} , ödem (periferik ödem dahil), pireksi ^{◊,◊} , asteni, influenza benzeri hastalık sendromları hastalık sendromu (pireksi dahil, öksürük, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve titizlik) Yaygın: Göğüs ağrısı ^{◊,◊} , letarji	Çok yaygın: Yorgunluk ^{◊,◊} Yaygın: Periferik ödem, pireksi ^{◊,◊} , asteni
Araştırmalar	Çok yaygın: Kanda alkale fosfataz artışı Yaygın C-reaktif protein artışı	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar	Yaygın Düşme, kontüzyon	

◊◊ Klinik çalışmalarda borteomib ve deksametazon ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen yeni tanı almış multipl miyelomlu hastalarda ciddi olarak bildirilen ADVERS REAKSİYONLAR

^ Bkz. Bölüm 4.8-Seçilmiş yan etkilerin tanımı

◇ Dekametazon ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen multipl miyelomlu hastalarda veya melfalan ve prednizon ile klinik çalışmalarda ciddi olarak bildirilen ADVERS REAKSİYONLAR

+ Yalnızca ciddi advers ilaç reaksiyonları için geçerlidir.

* Skuamöz cilt kanseri, kontrol çalışmasına göre lenalidomid/deksametazonlu daha önce tedavi edilen miyelom hastalarında klinik çalışmalarda bildirilmiştir.

** Kontrollere göre lenalidomid / deksametazonlu yeni teşhis edilen miyelom hastalarında skuamöz hücreli cilt karsinomu klinik çalışmada bildirilmiştir

Monoterapi özet tablo

Aşağıdaki tablolar miyelodisplastik sendrom ve mantle hücreli lenfoma için monoterapi ile yapılan ana çalışmalar sırasında toplanan verilerden hazırlanmıştır.

Tablo 3: Lenalidomid ile tedavi edilen miyelodisplastik sendrom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar[#]

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) [◇]	Çok yaygın: Pnömoni [◇] Yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) [◇] , bronşit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Trompositopeni ^{^,◇} , nötropeni ^{^,◇} , lökopeni	Çok yaygın: Trompositopeni ^{^,◇} , nötropeni ^{^,◇} , lökopeni Yaygın: Febril nötropeni ^{^,◇}
Endokrin hastalıkları	Çok yaygın Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: İştah azalması Yaygın: Aşırı demir yükü, kilo azalması	Yaygın: Hiperglisemi [◇] , iştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar		Yaygın: Duygu durum değişikliği ^{◇,~}

Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı Yaygın: Parestezi	
Kardiyak hastalıklar		Yaygın: Akut miyokard infarktüsü ^{^,◇} , atriyal fibrilasyon [◇] , kardiyak yetmezlik [◇]
Vasküler hastalıklar	Yaygın: Hipertansiyon, hematom	Yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm ^{^,◇}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Epistaksis [^]	
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare, abdominal ağrı (üst dahil), bulantı, kusma, konstipasyon Yaygın: Ağız kuruluğu, dispepsi	Yaygın: Diyare [◇] , bulantı, diş ağrısı
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın: Anormal karaciğer laboratuvar testleri	Yaygın: Anormal karaciğer laboratuvar testleri
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Deri döküntüleri, deri kuruluğu, pruritus	Yaygın: Deri döküntüleri, pruritus
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Kas spazmları, kas-iskelet ağrısı (sırt ve ekstremitelerde ağrı dahil), artralji, miyalji	Yaygın: Sırt ağrısı [◇]
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Yaygın: Böbrek yetmezliği [◇]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk, periferik ödem, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, öksürük, faranjit, miyalji,	Yaygın: Pireksi

	kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı dahil)	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar		Yaygın: Düşme

^ Bkz. Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı.

◇ Miyelodisplastik sendrom klinik çalışmalarında ciddi olarak bildirilen advers olaylar.

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

Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'ne dahil edilmede uygulanan algoritma: Faz 3 çalışma algoritmasının kapsadığı tüm advers reaksiyonlar KÜB'e dahil edilmektedir. Bu advers reaksiyonlar için Faz 2 çalışma algoritmasının kapsadığı advers reaksiyonların sıklığı ile ilgili ilave bir kontrol yapılmıştır. Faz 2 çalışmasında görülen advers reaksiyonların sıklığı, Faz 3 çalışmasında görülenlerden daha yüksek olmuş ise, advers olay Faz 2 çalışmasında görüldüğü sıklıkta KÜB'e dahil edilmiştir.

Miyelodisplastik sendrom için uygulanan algoritma:

- Miyelodisplastik sendrom Faz 3 çalışması (çift kör güvenlik popülasyonu; en az 2 gönüllüde ortaya çıkan başlangıç doz rejimine göre lenalidomid 5/10 mg ve plasebo arasında farklılık)
 - Lenalidomid alan gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az 2% farklılık
 - Lenalidomid alan gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az 1% farklılık
 - Lenalidomid alan gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az 1% farklılık
- Miyelodisplastik sendrom Faz 2 çalışması
 - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar
 - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
 - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin 1% 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar

Tablo 4: Lenalidomid ile tedavi edilen mantle hücreli lenfoma hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) [◇] , nazofarenjit, pnömoni Yaygın Sinüzit	Yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) [◇] , pnömoni [◇]
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	Yaygın: Tümör alevlenme reaksiyonu	Yaygın: Tümör alevlenme reaksiyonu, skuamöz deri kanseri ^{^,◇} , bazal hücreli karsinoma ^{^,◇}
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Trompositopeni [^] , lökopeni, anemi [◇] , nütropeni ^{^,◇} Yaygın: Febril nütropeni ^{^,◇}	Çok yaygın: Trompositopeni [^] , nütropeni ^{^,◇} , anemi [◇] Yaygın: Febril nütropeni ^{^,◇} , lökopeni [◇]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: İştah azalması, kilo azalması, hipokalemi Yaygın Dehidratasyon [◇]	Yaygın: Dehidratasyon [◇] , hiponatremi, hipokalsemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın: İnsomnia	
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı, periferik nöropati	Yaygın: Periferik duysal nöropati, letarji
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: Vertigo	
Kardiyak hastalıklar		Yaygın: Miyokard infarktüsü ^{^,◇} (akut dahil), kardiyak yetmezlik

Vasküler hastalıklar	Yaygın: Hipotansiyon [◇]	Yaygın: Derin ven trombozu [◇] , pulmoner embolizm ^{^,◇} , hipotansiyon [◇]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Dispne [◇]	Yaygın: Dispne [◇]
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare [◇] , bulantı [◇] , kusma [◇] , konstipasyon Yaygın: Karın ağrısı [◇]	Yaygın: Diyare [◇] , karın ağrısı [◇] , konstipasyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Deri döküntüleri (alerjik dermatit dahil), pruritus Yaygın: Gece terlemesi, cilt kuruluğu	Yaygın: Deri döküntüleri
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Kas spazmı, sırt ağrısı Yaygın: Artralji, ekstremitelerde ağrı, kas güçsüzlüğü [◇]	Yaygın: Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü [◇] , artralji, ekstremitelerde ağrı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Yaygın: Böbrek yetmezliği [◇]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk, asteni [◇] , periferik ödem, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi [◇] , öksürük dahil) Yaygın: Soğuk algınlığı nöbeti	Çok yaygın: Ateş [◇] , asteni [◇] , yorgunluk

[^]Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması için bölüm 4.8'e bakınız.

[◇] Mantle hücreli lenfoma ile ilgili klinik çalışmalarda ciddi olarak bildirilen advers olaylar Mantle hücreli lenfoma için uygulanan algoritma:

- Mantle hücreli lenfoma kontrollü Faz 2 çalışması
 - Lenalidomid kolundaki gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ve kontrol kolu arasında oransal olarak en az %2 farklılık

- Lenalidomid kolundaki gönüllülerin ≥ 1 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ve kontrol kolu arasında oransal olarak en az %1 farklılık
- Lenalidomid kolundaki gönüllülerin ≥ 1 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ve kontrol kolu arasında oransal olarak en az %1 farklılık
- Mantle hücreli lenfoma tek kol Faz 2 çalışması
 - Gönüllülerin ≥ 5 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar
 - 2 veya daha fazla gönüllüde bildirilen, tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
 - 2 veya daha fazla gönüllüde bildirilen, tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar

Pazarlama sonrası advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Pivotal klinik çalışmalarda tanımlanan yukarıdaki advers reaksiyonlara ek olarak, aşağıdaki tablo pazarlama sonrası verilerden toplanarak oluşturulmuştur.

Tablo 5: Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası kullanımda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfastasyonlar	Bilinmiyor: Herpes zoster ve hepatit B virüs reaktivasyonu dahil viral enfeksiyonlar	Bilinmiyor: Herpes zoster ve hepatit B virüs reaktivasyonu dahil viral enfeksiyonlar
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)		Seyrek: Tümör lizis sendrom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor: Kazanılmış hemofili	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor: Kati organ nakli reddi	
Endokrin hastalıkları	Yaygın: Hipertiroidizm	
Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar		Bilinmiyor: İnterstitiyel pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar		Bilinmiyor: Pankreatit, gastrointestinal perforasyon (divertiküler, ince ve kalın bağırsak perforasyonları dahil)^
Hepato-bilier hastalıklar	Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği^,	Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği^,

	toksik hepatit [^] , sitolitik hepatit [^] , kolestatik hepatit [^] , karma sitolitik/kolestatik hepatit [^]	toksik hepatit [^]
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Yaygın olmayan: Anjiyoödem Seyrek: Stevens-Johnson sendromu [^] , toksik epidermal nekroliz [^] Bilinmiyor: Lökositoklastik vaskülit Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu [^]

[^] Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması 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 (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3). Eğer gebelik sırasında alınır, lenalidomidin insanlarda teratojenik bir etki göstermesi beklenir.

Nötropeni ve trombositopeni

Yeni tanı almış multipl miyelom: OKHT geçirmiş lenalidomid idame tedavisi gören hastalar Otolog kök hücre transplantasyonunu takiben lenalidomid idamesi plasebo idamesi ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta 4. derece nötropeni ile ilişkilidir (sırasıyla CALGB 100104'te %32,1 karşısında %26,7 [idame tedavisi başladıktan sonra %16,1'e %1,8] ve IFM 2005-02'de %16,4'e %0,7). Tedaviden kaynaklanan ve lenalidomidin kesilmesine neden olan nötropeni advers olayları sırasıyla CALGB 100104'te hastaların %2,2'sinde ve IFM 2005-02'de hastaların %2,4'ünde bildirilmiştir. 4. derece febril (ateşli) nötropeni her iki çalışmada da lenalidomid idame kolları ile plasebo idame kolları arasında benzer sıklıklarda bildirilmiştir (sırasıyla CALGB 100104'te %0,4 karşısında %0,5 [idame tedavisi başladıktan sonra %0,4'e %0,5] ve IFM 2005-02'de %0,3'e %0).

Otolog kök hücre transplantasyonunu takiben lenalidomid idamesi plasebo idamesi ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta 3. veya 4. derece trombositopeni ile ilişkilidir (CALGB 100104'te %37,5'e %30,3 [idame tedavisi başladıktan sonra %17,9'a %4,1] ve IFM 2005-02'de %13'e %2,9).

Yeni tanı almış multipl miyelom: Kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan hastalarda bortezomib ve deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu

4. derece nötropeni, SWOG S0777 çalışmasında lenalidomid'in bortezomib ve deksametazon ile kombinasyonu (RVd) kolunda Rd karşılaştırma koluna göre daha düşük sıklıkta görülmüştür (% 2,7'ye karşı % 5,9). 4. derece febril nötropeni RVd ve Rd kolda benzer sıklıkta rapor edilmiştir (%0'a karşı % 0,4).

3. veya 4. derece trombositopeni, RVd koluna kıyasla ve Rd karşılaştırma koluna göre daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (sırasıyla %17,2'e karşı % 9,4).

Yeni tanı almış multipl miyelom: transplantasyona uygun olmayan düşük doz deksametazon ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen hastalar

4. derece nötropeni, karşılaştırma koluna kıyasla düşük doz deksametazonla kombinasyon halinde lenalidomid uygulanan kollarında daha düşük düzeyde gözlenmiştir (Melfalan/prednizolon/talidomid kolunda %15'e karşı Rd'de [sürekli tedavi] ve Rd18'de [dört haftalık 18 siklüs tedavi boyunca] %8,5). 4. derece nötropenik ateş seyrek olarak görülmüştür (Melfalan/prednizolon/talidomid kolunda %0,7'ye karşı Rd ve Rd18 lenalidomid/deksametazon tedavisi uygulanan hastalarda %0,6).

3. veya 4. derece trombositopeni, karşılaştırma koluna kıyasla Rd ve Rd18 kollarında daha düşük sıklıkta gözlenmiştir (sırasıyla MPT kolunda %11'e karşı Rd ve Rd18 kollarında %8,1).

Önceden en az bir tedavi almış multipl miyelom hastaları

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 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).

Miyelodisplastik sendrom hastaları

Lenalidomid miyelodisplastik sendrom hastalarında, daha yüksek 3. veya 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (Faz 3 çalışmasında plasebo alan hastalardaki %14,9'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %74,6). 3. veya 4. derece febril nötropeni atakları plasebo alan hastalardaki %0'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %2,2'sinde gözlenmiştir. Lenalidomid daha yüksek 3. veya 4. derece trombositopeni insidansı ile

ilişkilidir (Faz 3 çalışmasında plasebo alan hastalardaki %1,5'e kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %37).

Mantle hücreli lenfoma hastaları,

Mantle hücreli lenfoma hastalarında, lenalidomid daha yüksek 3. veya 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (Faz 2 çalışmasında kontrol kolundaki hastaların %33,7'siyle karşılaştırıldığında lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %43,7'sinde). 3. veya 4. derece febril nötropeni atakları, kontrol kolundaki hastaların %2,4'ünde gözlenirken, lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %6'sında gözlenmiştir.

Venöz tromboembolizm

Multipl miyelomlu hastalarda deksametazon ile lenalidomid kullanımı artmış derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskiyle ilişkilidir; bu risk melphalan ve prednisolon ile lenalidomid kombinasyonu ile tedavi edilen multipl miyelomlu hastalarda veya lenalinomid monoterapisi ile tedavi edilen multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom ve mantle hücre lenfomalı hastalarda daha düşük düzeydedir (bkz. 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 hastalıkları (hematüri); yaralanma, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar (kontüzyon) ve vasküler hastalıklar (ekimoz).

Alerjik reaksiyonlar

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

Şiddetli deri reaksiyonları

Lenalidomid kullanımı ile Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz ve DRESS'i içeren ciddi kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İkincil 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

- 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 (bkz. Bölüm 4.4). Bu artış, melfalan ve prednizon ile talidomid kombinasyonuna kıyasla yeni tanı almış multipl miyelom klinik çalışmalarında düşük doz deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu alan hastalarda gözlenmemiştir.

- Miyelodisplastik sendromlar

Transfüzyona gereksinimi olan ve del(5q) anomalisi bulunan hastalarda, kompleks sitogenetik ve TP53 mutasyonu dahil başlangıç değişkenleri AML'ye progresyon ile ilişkilendirilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). İzole del(5q) anomalisi olan hastalarda tahmini 2 yıllık AML'ye progresyon oranı, del(5q) ve ek bir sitogenetik anomalisi olan hastalarda %17,3'e ve kompleks karyotipi olan hastalarda %38,6'ya kıyasla %13,8 olmuştur.

Miyelodisplastik sendromlularda bir lenalidomid çalışmasının post-hoc analizinde tahmini 2 yıllık AML'ye progresyon oranı IHC-p53 pozitif hastalarda %27,5 ve IHC-p53 negatif hastalarda %3,6 olmuştur (p=0,0038). IHC-p53 pozitif hastalarda, yanıt vermeyen hastalara (%34,8) kıyasla transfüzyona gereksinimi olmayan (TI) yanıt elde eden hastalar arasında (%11,1) daha düşük bir AML'ye progresyon oranı gözlenmiştir.

Karaciğer bozuklukları

Aşağıda yer alan 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 (bkz. Bölüm 4.4 Tiroid bozuklukları).

Tümör alevlenme reaksiyonu ve tümör lizis sendromu

MHL-002 çalışmasında lenalidomid ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda TAR gözlenmişken, bu oran kontrol kolunda %0'dır. Olayların büyük bir çoğunluğu 1. siklusta ortaya çıkmış olup, tümü tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir ve bildirimlerin büyük kısmı 1. ya da 2. derecedir. Tanıda MIPI'sı yüksek olan ya da başlangıçta kitlesel hastalığı (en uzun çapı ≥ 7 cm olan en az bir lezyon) olan hastalar TAR riski altında olabilirler. MHL-002 çalışmasında iki tedavi kolunun her birinde, birer hastada TLS bildirilmiştir. Destekleyici MHL-001 çalışmasında gönüllülerin yaklaşık %10'unda TAR görülmüştür; tüm bildirimler 1. derece veya 2. derece şiddetindedir ve tümü de tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Olayların büyük kısmı 1. siklusta meydana gelmiştir. MHL-001 çalışmasında 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, Diğer immünosupresanlar
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.

MDS (del 5q)'da lenalidomidin, 5q delesyonu olan hücrelerin apoptozunu artırarak anormal klonu seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.

Lenalidomid, deoksiribonükleik asit (DNA) hasar bağlayıcı protein 1(DDB1), cullin 4 (CUL4) ve cullins 1 (Roc1) düzenleyicisini içeren bir cullin halkası E3 ubiquitin ligaz enzim kompleksinin bir bileşeni olan cereblon'a doğrudan bağlanır. Lenalidomid varlığında, sereblon, lenfoid transkripsiyonel faktörler olan substrat proteinleri aiolos ve ikaros'u birbirine bağlar ve böylece her yerde bulunur ve daha sonra sitotoksik ve immünomodülatör etkilere neden olur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Lenalidomidin etkinliği ve güvenliği, yeni teşhis edilen multipl miyelomda altı Faz 3 çalışmasında, relaps refrakter multipl miyelomda iki Faz 3 çalışmasında, miyelodisplastik sendromda bir Faz 3 çalışmasında ve bir Faz 2 çalışmasında ve aşağıda açıklandığı gibi mantle hücreli lenfomada bir Faz 2 çalışmasında değerlendirilmiştir.

Yeni teşhis edilen multipl miyelom

Otolog kök hücre transplantasyonu geçirmiş hastalarda lenalidomid idamesi

Lenalidomid idamesinin etkililiği ve güvenliliği iki Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, iki kollu, paralel gruplu, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir: CALGB 100104 ve IFM 2005-02.

CALGB 100104

Tedavi gerektiren aktif multipl miyelomu olan ve başlangıç tedavisi sonrasında progresyonu olmayan 18 ve 70 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar OKHT'ten sonraki 90-100 gün içinde lenalidomid veya plasebo idamesi almak üzere 1:1 randomize edilmiştir. İdame dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 28. günlerinde günde bir defa 10 mg'dır (doz sınırlayıcı toksisite olmaması durumunda doz 3 ay sonra günde bir defa 15 mg'a kadar yükseltilmiştir) ve hastalık progresyonuna kadar tedaviye devam edilmiştir.

Çalışmadaki birincil sonlanım noktası, randomizasyondan hangisi daha önce gerçekleşirse progresyon tarihine kadar progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ölümdür; çalışma genel sağkalım sonlanım noktasını karşılaştırmak için dizayn edilmemiştir. Toplamda 460 hasta randomize edilmiştir: 231 hasta lenalidomid ve 229 hasta plasebo. Demografik özellikler ve hastalıkla ilişkili karakteristikler iki kol arasında dengeli dağılmıştır.

Önceden planlanan ara PFS analizi için eşik aşıldıktan sonra veri izleme komitesinin önerileri üzerine çalışmanın körlüğü kaldırılmıştır. Körleme kaldırıldıktan sonra plasebo kolundaki hastaların hastalık progresyonundan önce lenalidomid almak üzere çapraz geçiş yapmalarına izin verilmiştir.

Önceden planlanmış olan bir ara analiz sonrasında, körlemenin kaldırıldığı zamanda 17 Aralık 2009 veri kesim tarihinin kullanıldığı PFS sonuçları (15,5 aylık takip sonrası) hastalık progresyonu ve ölüm riskinde lenalidomid lehine % 62'lik bir azalma göstermiştir (Tehlike oranı = 0,38; % 95 GA 0,27; 0,54; p <0,001). Medyan genel PFS, lenalidomid kolunda 33,9 ay (%95 GA tahmin edilemez, tahmin edilemez), plasebo kolunda ise 19 ay (%95 GA 16,2; 25,6) olarak bulunmuştur.

PFS yararı hem tam yanıtı hasta alt grubunda hem de bir tam yanıtı ulaşmayan hasta alt grubunda gözlenmiştir.

1 Şubat 2016 veri kesim tarihli çalışma sonuçları Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6: Genel etkililik verilerinin özeti

	Lenalidomid (N=231)	Plasebo (N = 229)
Araştırmacının değerlendirdiği PFS		
Medyan ^a PFS süresi, ay (%95 GA) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [%95 GA] ^c ; p değeri	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Medyan ^a PFS2 süresi, ay (%95 GA) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64)
HR [%95 GA] ^c ; p değeri	0,61 (0,48;0,78); <0,001	
Genel sağkalım		
Medyan ^a OS süresi, ay (%95 GA) ^b	111 (101,8, tahmin edilemez)	84,2 (71, 102,7)
8 yıllık sağkalım oranı, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [%95 GA] ^c ; p değeri ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Takip		
Medyan ^f (min, maks), ay: sağ kalan tüm hastalar	81,9 (0; 119,8)	81 (4,1; 119,5)

GA = güven aralığı; HR = tehlike oranı; maks = maksimum; min = minimum; NE = tahmin edilemez; OS = genel sağkalım; PFS = progresyonsuz sağkalım;

^a Medyan değer Kaplan-Meier tahminine dayalıdır.

^b Medyan %95 güven aralığı.

^c Cox orantısız tehlike modeline dayalı olarak, gösterilen tedavi kolları ile ilişkili tehlike fonksiyonlarını karşılaştırmaya dayalı.

^d p-değeri gösterilen tedavi kolları arasındaki Kaplan-Meier eğrisi farklılıklarının katmanlandırılmamış log-sıralama testine dayandırılmıştır

^e Açıklayıcı sonlanım noktası (PFS2). Çalışma körlüğü kaldırıldığında PD'den önce çapraz geçiş yapan plasebo kolundaki hastaların aldığı lenalidomid ikinci basamak tedavi olarak değerlendirilmemiştir.

^f Sağ kalan tüm hastalar için OKHT sonrasında medyan takip.

Veri kesme noktaları: 17 Aralık 2009 ve 1 Şubat 2016

IFM 2005-02

Tanı zamanda < 65 yaşında olan, OKHT geçirmiş ve hematolojik düzelme zamanında en az stabil hastalık yanıtına ulaşan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2 kür lenalidomid konsolidasyonu (25 mg/gün, 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde) sonrasında, lenalidomid veya plasebo idamesi almak üzere 1:1 randomize edilmiştir (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 28. günlerinde günde bir defa 10 mg, doz sınırlayıcı toksisite olmaması durumunda doz 3 ay sonra günde bir defa 15 mg'a kadar yükseltilmiştir). Tedavinin hastalık progresyonuna kadar sürdürülmesi planlanmıştır.

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan hangisi daha önce gerçekleşirse progresyon tarihine kadar progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ölümdür; çalışma genel sağkalım sonlanım

noktasını karşılaştırmak için dizayn edilmemiştir. Toplamda 614 hasta randomize edilmiştir: 307 hasta lenalidomid ve 307 hasta plasebo.

Önceden planlanan ara PFS analizi için eşik aşıldıktan sonra veri izleme komitesinin önerileri üzerine çalışmanın körlüğü kaldırılmıştır. Körleme kaldırıldıktan sonra, plasebo almakta olan hastalar hastalık progresyonundan önce lenalidomid tedavisine çapraz geçiş yapmamışlardır. İkinci primer malignitelerde bir dengesizlik gözlemlendikten sonra lenalidomid kolu proaktif bir güvenlik tedbiri olarak sonlandırılmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Önceden planlanmış olan bir ara analiz sonrasında körlemenin kaldırıldığı zamanda 7 Temmuz 2010 veri kesim tarihli PFS sonuçları (31,4 aylık takip sonrasında) hastalık progresyonu ve ölüm riskinde lenalidomid lehine %48'lik bir azalma göstermiştir (Tehlike oranı = 0,52; %95 GA 0,41; 0,66; $p < 0,001$). Medyan genel PFS lenalidomid kolunda 40,1 ay (%95 GA 35,7; 42,4), plasebo kolunda ise 22,8 aydır (%95 GA 20,7; 27,4).

PFS yararı tam yanıtı hasta alt grubunda, tam yanıtı ulaşmayan hasta alt grubuna göre daha az olmuştur.

1 Şubat 2016 veri kesim tarihli güncellenmiş PFS sonuçları (96,7 aylık takip sonrasında), PFS avantajının devam ettiğini göstermektedir: Tehlike oranı = 0,57 (%95 GA 0,47; 0,68; $p < 0,001$). Medyan genel PFS, lenalidomid kolunda 44,4 ay (39,6; 52,0) iken plasebo kolunda 23,8 aydır (%95 GA 21,2; 27,3). PFS2 için gözlenen tehlike oranı plaseboya göre lenalidomid için 0,80'dir (%95 GA 0,66; 0,98; $p = 0,026$). Medyan genel PFS2, lenalidomid kolunda 69,9 ay (%95 GA 58,1; 80) iken plasebo kolunda 58,4 aydır (%95 GA 51,1; 65,0). Genel sağkalım için gözlenen tehlike oranı, plaseboya göre lenalidomid için 0,9'dur (%95 GA 0,72; 1,13; $p = 0,355$). Medyan genel sağkalım lenalidomid kolunda 105,9 ay (%95 GA 88,8, tahmin edilemez), plasebo kolunda ise 88,1 aydır (%95 GA 80,7; 108,4).

Kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında lenalidomid, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu SWOG S0777 çalışmasında, daha önce hiç multipl miyelom tedavisi almamış ve kök hücre tedavisine uygun olmayan ya da yakın zamanda kök hücre tedavisi olmayı planlamayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak bortezomibin, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonuna eklenmesi ve sonrasında progresyon gelişene kadar lenalidomid deksametazon kombinasyonu kullanabilmesi değerlendirildi.

Lenalidomid, bortezomib ve deksametazon (RVd) kolunda olan hastalar, en fazla sekiz 21 günlük tedavi siklusunda (24 haftalık), 21 günde bir tekrarlanan tedavinin 1 ve 14. günleri arasında ağızdan günde 25 mg lenalidomid, 1, 4, 8, ve 11. günlerinde 1,3 mg/m² intravenöz bortezomib ve 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 ve 12. günde ağızdan 20 mg deksametazon aldılar. Lenalidomid ve deksametazon (Rd) kolunda olan hastalar, en fazla altı 28-günlük tedavi siklusunda (24 haftalık), her 28 günlük siklusun 1 ve 21. günler arası günde bir defa ağızdan 25 mg lenalidomid ve 1, 8, 15 ve 22. günlerinde ağızdan 40 mg deksametazon aldılar. Her iki kolda yer alan hastalar, tekrarlanan 21 günlük siklusun 1 ve 21. günler arası günde bir defa

ağızdan 25 mg lenalidomid ve 1, 8, 15 ve 22. günlerinde ağızdan 40 mg deksametazon olarak Rd koluna devam ettiler. Tedavi progresyon gelişene kadar devam ettirildi.

Birincil etkililik sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalımdır (PFS). toplamda 523 hasta çalışmaya katıldı, bunlardan 263 hasta RVd koluna, 260 hasta Rd koluna randomize edildi. Hastaların demografik özellikleri ve hastalığa bağlı temel özellikleri kollar arasında iyi dengelendi.

Veri kesim tarihi olan 5 Kasım 2015'te (50,6 aylık takip) IRAC tarafından araştırılan primer analizde PFS sonuçları RVd lehine hastalık progresyonu veya ölümden %24 azalma gösterilmiştir (HR = 0,76; % 95 GA 0,61; 0,94; p = 0,01). Medyan genel PFS, RVd kolunda 42,5 ay (%95 GA 34,0; 54,8), Rd kolunda 29,9 aydır (% 95 GA 25,6; 38,2). Kök hücre nakli için uygunluk ne olursa olsun fayda gözlenmiştir.

Çalışmanın sonuçları, 01 Aralık 2016'da, hayatta kalan tüm denekler için medyan takip süresinin 69,0 ay olduğu bir kesim kullanılarak Tablo 7'de sunulmuştur. Kök hücre nakline uygunluktan bağımsız olarak fayda RVd lehineydi.

Tablo 7. Etkililik Sonuçlarının Genel Özeti Başlangıç tedavisi		
	RVd (3-haftalık siklus x 8) (N = 263)	Rd (4-haftalık siklus x 6) (N = 260)
PFS- IRAC değerlendirmesi (ay)		
Medyan ^a PFS zamanı, ay (% 95 GA) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [%95 GA] ^c ; p-değeri ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Genel sağkalım (Ay)		
Medyan ^a GS zamanı, ay (% 95 GA) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [%95 GA] ^c ; p-değeri ^c	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Yanıt^f – n (%)		
Genel Yanıt: CR, VGPR, ya da PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Takip (ay)		
Medyan ^f (min, maks): bütün hastalar	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

^a HR = tehlike oranı; maks = maksimum; min = minimum; NE = tahmin edilemez; OS = genel sağkalım; PFS = progresyonsuz sağkalım; Medyan takip randomizasyon tarihinden itibaren hesaplanmıştır.

^b Medyan değer Kaplan-Meier tahminine dayalıdır.

^c Medyan zamanı, iki yüzlü % 95 GA

^d Cox orantısal tehlike modeline dayalı olarak, gösterilen tedavi kolları ile ilişkili tehlike fonksiyonlarını karşılaştırmaya dayalı (RVd:Rd).

^e p-değeri log-sıralama testine dayandırılmıştır.

Veri kesim tarihi = 1 Aralık 2016.

01 Mayıs 2018 (Hayatta kalan denekler için 84,2 aylık medyan takibi) tarihli veri kesimi kullanılarak güncellenmiş genel sağkalım sonuçları, RVd kolunu destekleyen bir genel sağkalım avantajı göstermeye devam etmektedir: HR=0,73 (%95 GA 0,57;0394; p=0,014). RVd kolunda 7 yıl sonra canlı kalan deneklerin oranı % 54,7, Rd kolunda %44,7'dir.

Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında lenalidomid deksametazon kombinasyonu

Randomize, çok merkezli, açık-etiketli, 3 kollu ve 1623 hastayı içeren bir çalışma, otolog kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında 2 farklı süre ile uygulanan lenalidomid ve düşük doz deksametazon kombinasyonunun (Rd) etkililiğini ve güvenliliğini, melfalan, prednizon ve thalidomid (MPT) uygulaması ile karşılaştırmak üzere yürütülmüştür. Çalışmanın birinci kolunda, hastalık ilerlemesi tespit edilene kadar sürekli Rd verilmiştir [Sürekli Rd Kolu]. İkinci kolda, 18 sıklusa kadar 28 günlük sikluslar halinde [72 hafta, Rd18 kolu] Rd verilmiştir. 3. kolda ise, maksimum 12 siklus 42 günlük sikluslar halinde (72 hafta) melfalan, prednizon ve talidomid (MPT) verilmiştir. Bu çalışmanın amaçları için 65 yaşın altındaki bir hasta, eğer OKHT'yi kabul etmezse veya maliyet veya başka nedenlerle OKHT uygulamasına ulaşamıyorsa, hastanın OKHT adayı olmadığı kabul edilmiştir. Hastalar, yaşa (≤ 75 'e karşı >75 yaş), evreye (ISS evre I ve II'ye karşılık evre 3) ve ülkeye göre katmanlandırılarak randomize edilmiştir.

Sürekli Rd ve Rd18 kolundaki hastalar, lenalidomid 25 mg'ı 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde günde bir defa almıştır. Deksametazon 40 mg dozda, her 28 günlük siklusun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa verilmiştir. >75 yaşındaki hastalar için deksametazonun başlangıç dozu, günde bir defa 20 mg'dır ve tekrarlayan 28 günlük siklusların 1, 8, 15 ve 22. günlerinde verilmiştir. Sürekli Rd ve Rd 18 kollarında başlangıç dozu ve tedavi rejimleri yaşa ve böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmıştır. Tüm hastalar, en sık kullanılan aspirin olmak üzere, profilaktik antikoagülan tedavisi almıştır. Hastaların demografik özellikleri ve hastalıkla ilişkili başlangıç özellikleri 3 tedavi kolu arasında dengelidir. Genelde, hastalarda ileri evre hastalık mevcuttur. Toplam çalışma popülasyonunun medyan yaşı 3 tedavi kolunda 73'tür ve hastaların %35'i 75 yaşından yaşlıdır; %41 ISS evre 3 idi ve %9'unda ciddi renal yetmezlik (kreatinin klerensi [KL_{KRr}] < 30 mL/dk); %23'ünde orta dereceli renal yetmezlik ($KL_{KRr} > 30-50$ mL/dk); %44'ünde hafif renal yetmezlik ($KL_{KRr} > 50-80$ mL/dk) vardır. ECOG Performans durumu, %29'unda derece 0, %49'unda derece 1, %21'inde derece 2, %0,4'ünde \geq derece 3'dür.

Birincil etkililik sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım (PFS), PFS takip süresi boyunca randomizasyondan hastalık progresyonunun Uluslararası Miyeloma Çalışma Grubunun [IMWG] kriterlerine uygun bir şekilde, Bağımsız Yanıt Karar Verme Komitesi

(IRAC) tarafından belirlendiği şekilde ilk dökümantasyonuna veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar, hangisi daha önce gerçekleşirse geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Tüm sonlanım noktalarının etkililik analizleri için birincil karşılaştırma, sürekli Rd ile MPT kolları arasındadır. Etkililik analizleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. PFS, sürekli Rd kolunda, MPT koluna göre anlamlı şekilde uzundur: HR 0,72 (%95 GA: 0,61-0,85 p <0,0001). Sürekli Rd kolunda, MPT koluna göre PFS olayı yaşayan hastaların yüzdesi daha düşüktür (sırasıyla, %52'e karşı %61). Sürekli Rd kolunda medyan PFS, MPT kolu ile karşılaştırıldığında 4,3 ay daha fazladır. Miyelom yanıt oranı sürekli Rd kolunda MPT koluna göre daha yüksektir (%75,1'e karşı %62,3); tam yanıt oranı sürekli Rd kolundaki hastalarda %15,1 iken, MPT kolunda % 9,3'dür. İlk yanıt kadar geçen medyan süre sürekli Rd kolunda 1,8 ay iken MPT kolunda 2,8 aydır.

03 Mart 2014 veri kesim tarihli ara genel sağkalım analizinde, planlanmış son genel sağkalım analizi için gereken önceden tanımlanmış olayların %78'ni temsil eden 697 ölüm ile birlikte (son sağkalım olaylarının 697/896'sı), tüm yaşayan hastaların medyan takip süresi 45,5 aydır. Gözlenmiş sağkalım HR değeri, sürekli Rd tedavisi için MPT'ye göre 0,75'ti (95% GA = 0,62; 0,9).

Tablo 8: Etkililik Sonuçlarının Genel Özeti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS Araştırmacı değerlendirmesi- (ay)			
Medyan ^a PFS süresi, ay (95% GA) ^b	26 (20,7; 29,7)	21 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% GA] ^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'ye karşı MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e - (ay)			
Medyan ^a PFS2 zamanı, ay (95% GA) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40 (36,2; 44,2)	35 (30,4; 37,8)
HR [95% GA] ^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'ye karşı MPT	0,8 (0,69; 0,93); 0,004		
Genel sağkalım (Ay)			
Medyan ^a GS süresi, ay (95% GA) ^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 ; 0,90); 0,002		
Rd'ye karşı Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18'ye karşı MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Takip (Ay)			
Medyan ^f (min, maks): bütün hastalar	40,8 (0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0; 64,2)
Miyelom cevabı^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)	397 (73,4)	341 (62,3)
Yanıt Süresi - (ay)^h			
Medyan ^a (95% GA) ^b	35 (27,9 ; 43,4)	22,1 (20,3 ; 24)	22,3 (20,2 ; 24,9)

CR = tam yanıt; d = düşük doz deksametazon; GA; Güven aralığı; HR = tehlike oranı; IRAC = Bağımsız Yanıt Karar Verme Komitesi; M = melfalan; NE= tahmin edilemez; OS = genel sağkalım; P = prednizon; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt; R = lenalidomid; sürekli Rd = hastalık progresyonunun dokümantasyonuna kadar uygulanan Rd; Rd18 = ≤ 18 siklus uygulanan Rd; T= talidomide; VGPR = çok iyi kısmi yanıt;

^a Medyan, Kaplan-Meier tahminine dayalıdır.

^b Medyan, %95 GA

^c Cox orantısal tehlike modeline dayalı olarak, gösterilen tedavi kolları ile ilişkili tehlike fonksiyonlarını karşılaştırmaya dayalı.

^d p-değeri gösterilen tedavi kolları arasındaki Kaplan-Meier eğrisi farklılıklarının katmanlandırılmamış log-sıralama testine dayandırılmıştır

^e Çalışmanın sonlanım noktası (PFS2)

^f Medyan sensör için ayar yapmadan tek değişkenli istatistiktir

^g Çalışmanın tedavi aşamasında karar verilen yanıtın en iyi değerlendirilmesi (her yanıt kategorisinin tanımları için Veri kesim tarihi= 24 Mayıs 2013).

^h Veri kesim tarihi= 24 Mayıs 2013

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 3 çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu kontrollü çalışmada (MM-009 ve MM-010) değerlendirilmiştir. Lenalidomid/deksametazon alan MM-009 ve MM-010 çalışmalarındaki 353 hastanın %45,6'sı 65 yaş veya üzerindedir. MM 009 ve MM-010 çalışmalarında değerlendirilen 704 hastanın %44,6'sı 65 yaş ve üzeridir.

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, len/deks grubunda 177 hasta ve plasebo/deks grubunda 176 hasta değerlendirilmiştir. MM-010 çalışmasında len/deks grubunda 176 ve plasebo/deks grubunda 175 hasta değerlendirilmiştir.

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

Her iki çalışmanın önceden planlanan ara analizleri, 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 9'da, MM-009 ve MM-010 çalışmalarından birleştirilen takip etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Havuzlanan bu uzatılmış takip analizlerinde, medyan TTP, plasebo/deksametazon ile tedavi gören hastalarda (n=351) 20,1 hafta (% 95 GA: 17,7, 20,3) iken lenalidomid/deksametazonla tedavi gören hastalarda (n=353) 60,1 haftaydı (%95 GA: 44,3, 73,1). Medyan progresyonsuz sağkalım plasebo/ deksametazonla tedavi gören hastalarda 20 hafta (% 95 GA: 16,1, 20,1) iken lenalidomid/deksametazonla tedavi gören hastalarda 48,1 haftaydı (% 95 GA: 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). Lenalidomid/deksametazon kolunda tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR) ve genel yanıt (CR+PR) oranları, her iki çalışmada deksametazon/plasebo koluna göre anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır. Havuzda toplanmış çalışmaların uzatılmış takip analizinde medyan genel sağkalım, lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda 164,3 haftaya (% 95 GA: 145,1 192,6) karşın plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda 136,4 hafta (% 95 GA: 113,1, 161,7). Plasebo/deksametazon ile tedavi için randomize edilmiş olan 351 hastanın 170'i hastalık progresyonundan sonra ya da çalışmaların körlüğü kırıldıktan sonra lenalidomid

almış olmalarına karşın, genel sağkalım toplu analizi, lenalidomid/deksametazon tedavisinde plasebo/deksametazon tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajının bulunduğunu göstermiştir (risk oranı = 0,833, % 95 GA = [0,687, 1,009], p=0,045).

Tablo 9: Uzatılmış takibin bitiş tarihi itibariyle 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			Odds 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

^aTedavi gören gruplar arasındaki sağ kalım eğrilerini karşılaştıran iki-yönlü log sıra testi

^b İki yönlü devamlılığı- düzeltilmiş ki-kare testi

*GA= Güven Aralığı

Miyelodisplastik sendrom

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliği, diğer sitogenetik anomalilerle birlikte ya da diğer ek bir anomali olmaksızın, 5q delesyon sitogenetik anomalisi ile ilişkili düşük veya orta-1 riskli miyelodisplastik sendromu nedeniyle transfüzyon bağımlı anemisi olan hastalardaki iki ana çalışmada değerlendirilmiştir: lenalidomidin iki oral dozunun (10 mg ve 5 mg) plasebo ile karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 kollu bir faz 3 çalışması (MDS-004) ve lenalidomidin (10 mg) değerlendirildiği çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir faz 2 çalışması (MDS-003).

Aşağıda sunulan sonuçlar MDS-003 ve MDS-004'te incelenen bir tedavi amaçlı popülasyonunu yansıtmaktadır; izole del(5q) alt popülasyonunun sonuçları da ayrı olarak gösterilmektedir.

Birincil etkililik analizi MDS-004 çalışmasında (205 hasta lenalidomid 10 mg, 5 mg ya da plasebo kullanımına eşit şekilde randomize edilmiştir) 10 mg veya 5 mg lenalidomid uygulanan hastalardaki transfüzyona gereksinimi olmama şeklinde belirlenen yanıt

oranlarının plasebo ile karşılaştırması ile yapılmıştır (çift kör faz; 16 ila 52 hafta, açık etiketli toplam 156 haftaya kadar). 16 hafta sonra en az bir minör eritroid yanıt bulgusunun görülmediği hastalarda tedavi bırakılmış, en az bir minör eritroid yanıt bulgusu elde edilen hastalar eritroid relapsa, hastalık progresyonuna ve kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edebilmiştir. Başlangıçta plasebo alan ya da 5 mg lenalidomid aldığı halde 16 haftalık tedavi sonrası en az bir minör eritroid yanıt elde edilemeyen hastaların plasebodan 5 mg lenalidomide geçmelerine ya da lenalidomid tedavisine daha yüksek bir dozda devam etmelerine (dozun 5 mg'dan 10 mg'a artırılmasına) izin verilmiştir.

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

Tablo 10: Etkililik sonuçlarının özeti – MDS-004 (çift kör faz) ve MDS-003 tedavi amaçlı popülasyon çalışmaları

Sonlanım noktası	MDS-004 N=205			MDS-003 N=148
	10 mg † N=69	5 mg †† N=69	Plasebo* N=67	10 mg N=148
Transfüzyona gereksinimi olmama (≥182 gün) [#]	38 (%55,1)	24 (%34,8)	4 (%6)	86 (%58,1)
Transfüzyona gereksinimi olmama (≥56 gün) [#]	42 (%60,9)	33 (%47,8)	5 (%7,5)	97 (%65,5)
Transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre (hafta)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi (hafta)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Hgb'de medyan artış, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

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

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

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

Hgb'de ≥1 g/dL artışla ilişkilidir.

∞ Ulaşılamamıştır (yani medyana ulaşılmamıştır)

MDS-004'te, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, lenalidomid 10 mg alan miyelodisplastik sendromlu hastaların anlamlı oranda daha büyük bir bölümü birincil sonlanım noktası olan transfüzyona gereksinimi olmama (>182 gün) noktasına ulaşmıştır (%55,1'e karşı %6). İzole del(5q) sitogenetik anomalisi olup lenalidomid 10 mg ile tedavi edilen 47 hastanın 27'si (%57,4) kırmızı kan hücresi transfüzyona gereksinimi olmama durumuna ulaşmıştır.

Lenalidomid 10 mg kolunda, hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4,6 haftadır. Tedavi kollarının herhangi birisinde ortanca transfüzyona gereksinimi olmama süresine ulaşılmamıştır; fakat bu süre lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerde 2 yılı geçebilir. 10 mg lenalidomid kolunda başlangıca göre hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 6,4 g/dL'dir.

Çalışmanın ilave sonlanım noktaları arasında sitogenetik yanıt (sitogenetik yanıtlar 10 mg kolunda majör ve minör gönüllülerin sırasıyla %30 ve %24'ünde gözlenmiştir), Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesinin (HRQoL) değerlendirilmesi ve akut miyeloid lösemiye progresyon yer almıştır. İlave sonlanım noktalarının tüm sonuçları birincil sonlanım noktası bulguları ile tutarlıdır ve plasebo ile karşılaştırıldığında lenalidomid tedavisi lehinedir.

MDS-003'te, lenalidomid 10 mg alan miyelodisplastik sendromlu hastaların büyük bir bölümü (%58,1) transfüzyona gereksinimi olmama (>182 gün) noktasına ulaşmıştır. Hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4,1 haftadır. Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi 114,4 haftadır. Hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 5,6 g/dL'dir. Majör ve minör sitogenetik yanıtlar gönüllülerin sırasıyla %40,9 ve %30,7'sinde gözlenmiştir.

MDS-003 ve MDS-004'e alınan hastaların büyük bir kısmı (sırasıyla %72,9 ve %52,7) önceden eritropoez uyarıcı ajanlar almıştır.

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 11) MHL-001 çalışmasında hastalıkla ilişkili başlangıç özellikleri ve önceki anti-lenfoma tedavisi özetlenmektedir.

Tablo 11: 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)	4 (2, 10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
Daha Önce Aşağıdakileri İçeren Rejimleri Kullanan Gönüllü Sayısı, n (%)	
Antrasiklin/mitoksantron	133 (99)
Siklofosamid	133 (99)
Rituksimab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)
Önceki Bortezomibe Dirençli	81 (60)
Önceki Son Tedaviye Dirençli	74 (55)
Önceki Otolog Kemik İliği veya Kök Hücre Transplantı, n (%)	39 (29)

^a ECOG = Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

^b MIPI = MHL Uluslararası Prognostik İndeks

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

^d Bulky 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 yanıt (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 12’de sunulmaktadır. Yanıta kadar geçen medyan süre 2,2 aydır (aralık 1,8 ile 13 ay).

Tablo 12: 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*
GA*		
Genel Yanıt Süresi (TY + TYu + KY) (N=134)	16,6	(7,7, 26,7)

*GA = Güven Aralığı

Lenalidomidin etkinliği ve güvenilirliği, son rejimine refrakter olan veya bir ila üç kez tekrarlanan hastalarda, Faz 2, çok merkezli, randomize açık etiketli bir çalışmaya karşı tek bir araştırmacı seçimine karşı mantle hücre lenfomalı hastalarda değerlendirilmiştir (çalışma MCL-002).

Histolojik olarak kanıtlanmış MCL ve BT ile ölçülebilir hastalığı olan en az 18 yaşında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların önceden en az bir kombinasyon kemoterapi rejimi ile daha önce yeterli tedaviyi almaları gerekiyordu. Ayrıca, hastalar çalışmaya dahil edildiğinde yoğun kemoterapi ve / veya nakil için uygun olmamalıdır. Hastalar lenalidomid veya kontrol koluna 2: 1 randomize edilmiştir. Klorambusil, sitarabin, rituksimab, fludarabin veya gempitabin ile monoterapiden oluşan araştırmacının seçim tedavisi randomizasyondan önce seçilmiştir.

Lenalidomid, ilerlemeye veya kabul edilemez toksisiteye kadar 28 günlük döngüleri tekrarlayan ilk 21 gün (D1 ila D21) için günde bir kez 25 mg oral yoldan uygulanmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar, aynı programda günde 10 mg daha düşük bir başlangıç lenalidomid dozu alacaktır.

Başlangıç demografisi lenalidomid kol ile kontrol kolu arasında benzerdir. Her iki hasta popülasyonu da erkek / kadın oranı ile medyan süre 68,5 yıl’dır. ECOG performans durumu, önceki tedavilerin sayısı gibi her iki grup arasında benzerdir.

MCL-002 çalışmasındaki birincil etkililik sonlanım noktası ilerlemesiz sağkalım (PFS) idi. Tedavi Etme Amaçlı (ITT) popülasyon için etkinlik sonuçları Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilmiş ve aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 13: Etkinlik sonuçlarının özeti - MCL-002 çalışması, tedavi etme amacı

	Lenalidomid Kolu N=170	Kontrol Kolu 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	
Tepki^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)
İlerleyen hastalık (PD)	34 (20)	26 (31)
Yapılmadı/ Eksik	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	
Yanıt Süresi, medyan^a [% 95 CI] (hafta)	69,6 [41,1, 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Genel Hayatta Kalma		
HR [%95CI] ^c	0,89 [0,62, 1,28]	
Log-rank testi, p-değeri	0,52	

CI = güven aralığı; CRR = tam yanıt oranı; CR = tam yanıt; CRu = tam yanıt doğrulanmadı; DMC = Veri İzleme Komitesi; ITT = tedavi etme amacı; HR = tehlike oranı; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks; NA = uygulanamaz; ORR = toplam yanıt oranı; PD = ilerleyici hastalık; PFS = ilerlemesiz hayatta kalma; PR = kısmi tepki; SCT = kök hücre nakli; SD = stabil hastalık; SE = standart hata.

^a Medyan KM tahminine dayanıyordu.

^b Aralık, medyan sağkalım süresi hakkında % 95 CI olarak hesaplandı.

^c Ortalama ve medyan, sansürleme ayarlanmadan tek değişkenli istatistiklerdir.

^d Tabakalaşma değişkenleri tanıdan ilk doza kadar geçen süreyi (<3 yıl ve ≥ 3 yıl), son önceki sistemik anti-lenfoma tedavisinden ilk doza kadar (<6 ay ve ≥ 6 ay), önceki SCT'yi (evet veya hayır), ve başlangıçta MIPI (düşük, orta ve yüksek riskli).

^e Sıralı test, örneklem büyüklüğü artışı için tabakalandırılmamış log-rank testi ve birincil analizin tabakalandırılmamış log-rank testi kullanılarak bir log-rank test istatistiği ağırlıklı bir ortalamasına dayanmaktadır. Ağırlıklar, 3. DMC toplantısının yapıldığı sırada gözlemlenen olaylara ve birincil analiz sırasında gözlemlenen ve beklenen olaylar arasındaki farka dayanır. İlişkili sıralı HR ve karşılık gelen % 95 CI sunulur.

ITT popülasyonunda MCL-002 çalışmasında, kontrol kolundaki 6/84'e (% 7) karşı 22/170 (% 13) lenalidomid kolunda 20 hafta içinde ölümlerde genel bir belirgin artış vardır. Yüksek tümör yükü olan hastalarda, karşılık gelen rakamlar 16/81 (% 20) ve 2/28 (% 7) idi (bkz. Bölüm 4.4).

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 tıbbi ürün birikmesine neden olmaz. Plazmada, lenalidomidin S ve R enantiomerlerinin göreceli açığa çıkması sırasıyla yaklaşık % 56 ve % 44'tür.

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 ve miyelodisplastik sendrom kayıt çalışmalarında tıbbi ürün besin alımından bağımsız olarak uygulanmıştır. Bu nedenle, lenalidomid yemeklerle birlikte veya yemeklerden ayrı alınabilir.

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, lenalidomidin oral emilim oranının MM, MDS ve MHL hastalarında 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 tıbbi ürün kesildikten 3 gün sonra semende tespit edilememektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Biyotransformasyon:

İnsan *in vitro* metabolizma çalışmalarından elde edilen bulgular, lenalidomidin sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilmediğini göstermektedir; bu durum, lenalidomidin sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden tıbbi ürünlerle 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 tıbbi ürün 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.

In vitro çalışmalar, lenalidomidin, insan safra tuzu dışarı atım pompası (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ve OCT2 üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

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, miyelodisplastik sendrom veya 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 lenalidomid 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 tıbbi ürünün 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 $\leq 1,5 \times ULN$ (Normal değerin 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 alışma 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 ncesi güvenlilik verileri

0,5 ile en yüksek 4 mg/kg/gün dozlarda lenalidomid uygulanan maymunlarda bir embriyofetal gelişim çalışması yrtlmştir. Bu çalışmada elde edilen bulgular, lenalidomidin, gebelik sırasında etkin maddenin 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 dişi 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 tekrarlayan şekilde 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 düşük 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 tekrarlayan şekilde oral uygulama, mortalite ve önemli toksisite (belirgin kilo kaybı, alyuvar, akyuvar ve trombosit sayılarında azalma, çoklu organ kanaması, gastrointestinal sistem inflamasyonu, lenfoid ve kemik iliği atrofisi) meydana getirmiştir. 1 yıla varan süreyle maymunlara 1 ve 2 mg/kg/gün tekrarlayan şekilde oral uygulama, kemik iliği sellülaritesinde geri dönüşlü değişiklikler, miyeloid: eritroid hücre oranında çok az bir azalma ve timik atrofi ile sonuçlanmıştır. EAA karşılaştırmasına dayanarak yaklaşık olarak aynı insan dozuna karşılık gelen 1 mg/kg/gün dozunda akyuvar hücre sayımında hafif baskılanma görülmüştür.

In vitro (bakteriyel mutasyon, insan lenfositleri, fare lenfoması, Syrian Hamster Embriyo hücresi transformasyonu) ve *in vivo* (rat mikronükleusu) mutajenite çalışmaları, ne gen ne de kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir 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)

Titanyum dioksit

Sarı demir oksit

Jelatin (sığır jelatini)

Indigotine-FD&C mavi 2

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RİVELİME 10 mg sert 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

Kapsüller açılmamalı ya da ezilmemelidir. Eğer lenalidomid tozun deri temas ederse deri derhal sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Eğer lenalidomid mukoz membranlara temas ederse bol su ile iyice yıkanmalıdır.

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)

2016/635

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ