

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REVLİMİD 15 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 15 mg lenalidomid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz anhidr	289.0 mg
Kroskarmeloz sodyum	12.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Üzerinde "REV 15 mg" bulunan soluk mavi/beyaz kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REVLİMİD en az 2 kür standart multipl miyelom tedavisi (VAD, MP veya diğer standart antimiyeleom rejimler) kullanım sonrası hastalık progresyonu gelişmiş ve sonrasında yeterli doz ve sürede talidomid veya bortezomib kürlerine dirençli veya transplantasyon sonrasında dirençli hastalığı olan multipl miyelom hastalarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, multipl miyelom (MM) tedavisinde deneyimli hekimlerin denetimi altında başlanmalı ve izlenmelidir.

Önerilen doz

Lenalidomidin önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük döngüler (siklus) halinde 1-21 arası günlerde, günde bir defa, ağızdan 25 mg'dır. Önerilen deksametazon dozu, tedavinin ilk 4 siklusu için 28 günlük her bir siklusun 1-4, 9-12, 17-20 arası günlerinde günde bir defa ağızdan 40 mg ve ardından her 28 günde bir 1-4 arası günlerde, günde bir defa, ağızdan 40 mg'dır. Klinik veya laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya değiştirilebilir (bakınız bölüm 4.4). İlacı reçete eden doktor, hastanın koşullarını ve hastalık durumunu göz önünde bulundurarak, deksametazonun hangi dozunun kullanılacağını dikkatli bir şekilde değerlendirmelidir.

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

Tedavi sırasında ve tedaviye yeniden başlanması için önerilen doz ayarlamaları

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

- *Doz azaltma basamakları:*

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

- *Trombosit sayımları*

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
<30 x 10 ⁹ /L'ye düştüğü ilk anda ≥30 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Lenalidomid tedavisi kesilir. Doz düzeyi 1'den lenalidomide başlanır.
Takip eden 30 x 10 ⁹ /L altına her bir düşüşte	Lenalidomid tedavisi kesilir.
≥30 x 10 ⁹ /L'ye döner ise	Günde bir defa, bir sonraki düşük doz düzeyinde lenalidomid başlanır (Doz düzeyi 2 veya 3). Günde 5 mg'ın altında doz alınmaz.

- *Mutlak nötrofil sayımı (ANC)*

Nötropeni

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

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

Uygulama şekli:

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

Böbrek fonksiyonu (Kl_{KR})	Doz ayarlaması
Hafif böbrek bozukluğunda Kl _{KR} ≥ 50 mL/dakika	Günde 1 defa 25 mg (tam doz)
Orta derecede böbrek bozukluğunda (30 ≤ Kl _{KR} < 50 mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg*
Ağır derecede böbrek bozukluğunda (Kl _{KR} < 30 mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	Gün aşırı 15 mg**
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) (Kl _{KR} < 30 mL/dakika, diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde deneyim yoktur. Bu nedenle, lenalidomid çocuklarda ve ergenlerde (0-17 yaş) kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lenalidomid, hipersensitivite reaksiyonuna veya talidomid ile çapraz alerjiye yol açabilir.

Gebelik uyarısı

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

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

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

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler:

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

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

* Kanser tedavisini takip eden amenore çocuk doğurma potansiyelini dışlamaz.

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için aşağıdakilerin tümü sağlanmadıkça lenalidomid kullanımı kontrendikedir:

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

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

lenalidomid alan tüm erkek hastalar aşağıdaki koşulları sağlamalıdır:

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

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

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

Doğum Kontrolü

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

Aşağıdakiler uygun doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:

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

Lenalidomid ve deksametazon alan multipl miyelomlu hastalarda artan venöz tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5). Eğer hasta kombine bir oral kontraseptif kullanıyorsa, yukarıda listelenen etkili yöntemlerden birine geçmelidir. Venöz tromboembolizm riski kombine oral kontrasepsiyonun kesilmesi sonrası 4-6 hafta boyunca sürer. Deksametazon ile birlikte tedavi sırasında kullanım kontraseptif steroidlerin etkililiği azalabilir (bakınız bölüm 4.5).

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

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

Gebelik testleri

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

Tedaviye başlanmadan önce

Tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, lenalidomid reçetelendiği konsültasyon sırasında

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

İzleme ve tedavinin sona ermesi

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

Erkekler

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

Ek önlemler

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

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

Eğitim malzemeleri

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

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Kardiyovasküler bozukluklar

Miyokart infarktüsü

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

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

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

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

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, multipl miyelom hastalarında daha yüksek 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0.6'ya kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda % 5.1; bakınız bölüm 4.8). 4. derece febril (ateşli) nötropeni atakları seyrek olarak gözlemlenmiştir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki % 0.0'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda % 0.6; bakınız bölüm 4.8). Hastalara ateşli nöbetlerini derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Doz azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.2). Nötropeni durumunda, hekim hasta tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanılmasını değerlendirmelidir.

Multipl miyelom hastalarında deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu daha yüksek 3. derece ve 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalardaki sırasıyla % 2.3% ve % 0.0'a kıyasla lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla % 9.9 ve % 1.4; bakınız bölüm 4.8). Hastalara ve hekimlere peteşi (küçük kırmızı cilt kanamaları) ve epistaksis (burun kanamaları) özellikle kanamaya neden olabilen ilaçların eş zamanlı kullanıldığı durumlar dahil (bakınız Bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar), kanama belirtileri ve semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir. Doz azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.2).

Sitopenileri izlemek amacıyla, ayırıcı sayımla birlikte akyuvar sayımını içeren tam kan sayımı, trombosit sayımı, hemoglobin ve hematokrit, başlangıçta, lenalidomid tedavisinin ilk 8 haftası boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir gerçekleştirilmelidir.

Lenalidomidin en çok doz sınırlayıcı toksisiteleri, nötropeni ve trombositopenidir. Bu nedenle, diğer miyelosupresif (kemik iliğini baskılayan) ajanlarla birlikte lenalidomid dikkatle uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği

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

Tiroid fonksiyonu

Hipotiroidizm olguları bildirilmiştir ve tiroid fonksiyonun izlemi düşünülmelidir.

Periferik nöropati

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

Tümör lizis sendromu

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

Alerjik reaksiyonlar

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

Şiddetli deri reaksiyonları

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

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Oral kontraseptifler

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

İnsan *in vitro* metabolizma çalışmalarından elde edilen sonuçlar, lenalidomidin sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmediklerini belirtmektedir ve sitokrom P450 enzimlerini baskılayan ilaçlarla birlikte lenalidomid uygulanmasının, insanlarda olasılıkla metabolik ilaç etkileşimleriyle sonuçlanmayacağını ortaya koymaktadır. *İn vitro* çalışmalar, lenalidomidin

CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A üzerine hiçbir baskılayıcı etkisinin bulunmadığını belirtmektedir.

Varfarin

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

Digoksin

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyelindeki kadınlar, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Eğer lenalidomidle tedavi gören kadınlarda gebeliklik oluşursa, tedavi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve öneriler için teratoloji konusunda tecrübeli veya uzman bir doktora yönlendirilmelidir.

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

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

Gebelik dönemi

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

REVLİMİD gebelik döneminde kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

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

Lenalidomid maymunlarda, talidomid kullanımında tanımlananlara benzer malformasyonları indüklemiştir (bakınız bölüm 5.3). Bu nedenle, lenalidomidin teratojenik etki göstermesi beklenir

ve lenalidomid gebelik sırasında kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

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

Üreme Yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

Araç ve makine kullanım yeteneği üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalar yapılmamıştır. Lenalidomidin araç ve makine kullanım yeteneği üzerine hafif ya da orta derecede etkisi olabilir. Lenalidomid kullanımında bitkinlik, baş dönmesi, uyku hali ve bulanık görme bildirilmiştir. Bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkat edilmesi önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Multipl miyelomlu hastalarda güvenlilik profili özeti

İki adet Faz III plasebo-kontrollü çalışmada, multipl miyelomlu 353 hastaya lenalidomid/deksametazon kombinasyonu ve 351 hastaya plasebo/deksametazon kombinasyonu uygulanmıştır. Çalışmadaki tedaviye medyan maruz kalma süresi, plasebo/deksametazona (23.1 hafta) kıyasla lenalidomid/deksametazon grubunda (44.0 hafta) anlamlı şekilde daha uzundur. Bu farklılık, lenalidomid/deksametazona (% 39.7) maruz kalan hastalarda plasebo/deksametazona maruz kalanlardan (% 70.4) daha az hastalık ilerlemesine bağlı olarak, çalışma tedavisinin kesilmesi açısından daha düşük orandan sorumludur.

Plasebo/deksametazon grubundaki 288 (% 82) kişiye kıyasla, lenalidomid/deksametazon grubundaki hastaların 325'i (% 92) en az bir advers reaksiyon yaşamıştır.

En şiddetli advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Plasebo/deksametazon grubuna kıyasla lenalidomid/deksametazon grubunda anlamlı şekilde daha sık gözlenen advers reaksiyonlar, nötropeni (% 39.4), bitkinlik (% 27.2), asteni (% 17.6), kabızlık (% 23.5), kas krampı (% 20.1), trombositopeni (% 18.4), anemi (% 17.0), ishal (% 14.2) ve deri döküntüsüdür (% 10.2).

Lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda görülen advers reaksiyonlar aşağıda sistem, organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Her bir sıklık gruplaması içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır.

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

b. İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Aşağıdaki tablo pivotal çalışmalar sırasında elde edilen verilerle oluşturulmuştur. Veriler, pivotal çalışmalarda plasebo/deksametazon koluna karşı lenalidomid/deksametazon kolunda daha uzun olan tedavi süresine göre düzenlenmemiştir (bakınız bölüm 5.1).

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

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	<u>Çok yaygın:</u> Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu <u>Yaygın:</u> Sepsis, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil), sinüzit	<u>Yaygın:</u> Pnömoni, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	<u>Yaygın olmayan:</u> Bazal hücreli karsinoma	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Trompositopeni*, nütropeni*, anemi, hemorajik bozukluk*, lökopeni <u>Yaygın:</u> Pansitopeni <u>Yaygın olmayan:</u> Hemoliz, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik anemi	<u>Çok yaygın:</u> Trompositopeni*, nütropeni*, lökopeni <u>Yaygın:</u> Febril nütropeni, anemi <u>Yaygın olmayan:</u> Hiperkoagülasyon, koagülopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	<u>Yaygın olmayan:</u> Aşırı duyarlılık*	
Endokrin hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Hipokalemi, iştah azalması <u>Yaygın:</u> Hipomagnezemi, hipokalsemi, dehidratasyon	<u>Yaygın:</u> Hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi
Psikiyatrik hastalıklar	<u>Yaygın olmayan:</u> Libido kaybı	<u>Yaygın:</u> Depresyon

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	<p><u>Cok yaygın:</u> Periferik nöropatiler (motor nöropati hariç), baş dönmesi, tremor, tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı</p> <p><u>Yaygın:</u> Ataksi, denge bozukluğu</p>	<p><u>Yaygın:</u> Serebrovasküler olaylar, baş dönmesi, senkop</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> İntrakraniyal kanama*, geçici iskemik atak, serebral iskemi</p>
Göz hastalıkları	<p><u>Cok yaygın:</u> Bulanık görme</p> <p><u>Yaygın:</u> Görme keskinliğinde azalma, katarakt</p>	<p><u>Yaygın:</u> Katarakt</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Körlük</p>
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<p><u>Yaygın:</u> İşitme kaybı (hipoakuzi dahil), kulak çınlaması</p>	
Kardiyak hastalıklar	<p><u>Yaygın:</u> Atriyal fibrilasyon, bradikardi</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Aritmi, QT uzaması, atriyal flutter, ventriküler ekstrasistoller</p>	<p><u>Yaygın:</u> Miyokart infarktüsü*, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi</p>
Vasküler hastalıklar	<p><u>Cok yaygın:</u> Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm*</p> <p><u>Yaygın:</u> Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz*</p>	<p><u>Cok yaygın:</u> Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm*</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinüs trombozu</p>
Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar	<p><u>Cok yaygın:</u> Dispne, nazofarenjit, farenjit, bronşit, epistaksis*</p>	<p><u>Yaygın:</u> Solunum sıkıntısı</p>
Gastrointestinal hastalıklar	<p><u>Cok yaygın:</u> Konstipasyon, diyare, bulantı, kusma</p> <p><u>Yaygın:</u> Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroid hemorajisi, peptik ülser hemorajisi ve diş eti kanaması dahil)*, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, stomatit, disfaji</p> <p><u>Yaygın olmayan:</u> Kolit, çekumun iltihabı</p>	<p><u>Yaygın:</u> Diyare, konstipasyon, bulantı</p>

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık	Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık
Hepato-bilier hastalıklar	<u>Yaygın:</u> Anormal karaciğer fonksiyon testleri	<u>Yaygın:</u> Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Deri döküntüleri <u>Yaygın:</u> Ürtiker, hiperhidroz, deri kuruluğu, pruritus, deride hiperpigmentasyon, egzema <u>Yaygın olmayan:</u> Deride renk değişikliği, fotosensitivite reaksiyonu	<u>Yaygın:</u> Deri döküntüleri
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	<u>Çok yaygın:</u> Kas spazmları, kemik ağrısı, kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı <u>Yaygın:</u> Eklemlerde şişme	<u>Yaygın:</u> Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı <u>Yaygın olmayan:</u> Eklemlerde şişme
Böbrek ve idrar hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Hematüri*, idrar retansiyonu, idrar inkontinansı <u>Yaygın olmayan:</u> Edinilmiş Fanconi sendromu	<u>Yaygın:</u> Böbrek yetmezliği <u>Yaygın olmayan:</u> Renal tübüler nekroz
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	<u>Yaygın:</u> Eretil disfonksiyon	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<u>Çok yaygın:</u> Yorgunluk, ödem (periferik ödem dahil), pireksi, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve göğüs ağrısı dahil) <u>Yaygın:</u> Göğüs ağrısı, letarji	<u>Yaygın:</u> Yorgunluk
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar	<u>Yaygın:</u> Kontüzyon*	

*Bakınız Bölüm 4.8c.

Pivotal çalışmalarda tanımlanan yukarıdaki advers ilaç reaksiyonlarına ek olarak, aşağıdaki tablo pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verilerle oluşturulmuştur.

Tablo 2: Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası verilerden belirlenen advers ilaç reaksiyonlarının özeti

Sistem Organ Sınıfı	Reaksiyonlar/Sıklık
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	Seyrek: Tümör lizis sendromu
Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar	Bilinmiyor: İntersitisyel pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor: Pankreatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan: Anjiyoödem Seyrek: Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*

*Bakınız Bölüm 4.8c.

c. Seçili advers reaksiyonların tanımı

Teratojenisite

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

Nötropeni ve trombositopeni

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

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

Venöz tromboembolizm

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

Miyokart infarktüsü

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

Hemorajik hastalıklar

Hemorajik hastalıklar birkaç sistem organ sınıfı altında listelenmiştir: Kan ve lenf sistemi hastalıkları; sinir sistemi hastalıkları (intrakraniyal kanama); solunum, göğüs bozuklukları ve

mediastinal hastalıklar (epistaksis); gastrointestinal hastalıklar (diş eti kanaması, hemoroid kanaması, rektal kanama); böbrek ve idrar 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

Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünomodülatör ilaç.
ATC kodu: L04- AX04.

Etki mekanizması:

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

Klinik çalışmalar

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

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

dayanarak doz ayarlamalarına izin verilmiştir.

Her iki çalışmadaki birincil etkililik sonlanım noktası, progresyona kadar geçen süreydi (TTP). MM-009 çalışmasında toplam 353 hasta, lenalidomid/deksametazon grubunda 177 hasta ve plasebo/deksametazon grubunda 176 hasta değerlendirilmiştir. MM-010 çalışmasında toplam 351 hasta, lenalidomid/deksametazon grubunda 176 ve plasebo/deksametazon grubunda 175 hasta değerlendirilmiştir.

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

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

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

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

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

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

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

b: Çift yönlü devamlılığı- düzeltilmiş ki-kare testi

Araştırma çalışması

Açık etiketli, randomize, çok merkezli bir Faz 3 çalışması yeni multipl miyelom tanısı konmuş 445 hastada yürütülmüştür; 222 hasta lenalidomid/düşük dozlu deksametazon koluna ve 223 hasta lenalidomid/standart dozda deksametazon koluna randomize edilmiştir. Lenalidomid/standart dozda deksametazon koluna randomize edilen hastalar, ilk 4 tedavi siklusu boyunca her 28 günün 1 ila 21'inci günleri arasında günde 25 mg lenalidomid ve 1 ila 4, 9 ila 12 ve 17 ila 20'nci günleri arasında günde 40 mg deksametazon almıştır. Lenalidomid/düşük dozlu deksametazon koluna randomize edilen hastalar, her 28 günün 1 ila 28'inci günleri arasında günde 25 mg lenalidomid ve 1, 8, 15 ve 22'nci günlerde düşük dozlu deksametazon - 40 mg almıştır. Lenalidomid/düşük dozlu deksametazon kolundaki 20 hastada (% 9.1) en az bir kez doza ara verilmiştir, lenalidomid/standart dozdaki deksametazon kolundaki 65 hastada (% 29.3) doza ara verilmiştir.

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim

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

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

Dağılım

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

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

Metabolizma

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

Eliminasyon

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

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

Önerilen dozlarda (5 ila 25 mg/gün), plazmadaki yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerde ve multipl miyelom hastalarında yaklaşık 3 saattir.

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

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Lenalidomid farmakokinetiği, nüks ya da tedaviye cevap vermeyen multipl miyelomlu hastalarda 2 Faz I/II çalışması ile karakterize edilmiştir. Farmakokinetiğin belirlenmesi için 1. ve 28. günler arasında gerçekleştirilen dozlamadan sonraki 24 saatlik süre boyunca seri kan örnekleri alınmıştır. Her iki çalışmadan alınan sonuçlar da, lenalidomidin oral absorpsiyonunun hızlı olduğunu, C_{maks} değerine de hem 1. günde hem de 28. gündeki dozlamadan ortalama olarak 1-2 saat sonra ulaşıldığını göstermiştir. Multipl miyelom hastalarında lenalidomid farmakokinetiği doğrusal bir profil sergilemekte, EAA ve C_{maks} da ilk dozda (1. gün) ve çoklu dozlar sonrasında (28. gün) doz aralığına orantısal bir şekilde artış göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Lenalidomidin akut toksisite potansiyeli bulunmaktadır. Kemirgenlerde oral uygulama sonrasında

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz anhidr
Mikrokristalize selüloz
Çapraz sodyum karmeloz
Magnezyum stearat
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
İndigo karmin (E132)
Şellak
Propilen glikol
Siyah demir oksit (E172)
Potasyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kapsüller karton kutular içindedir. Her bir kutu her biri 7 kapsül içeren, üç adet polivinilklorür (PVC)/ poliklorotrifloroetilen (PCTFE)/ alüminyum folyo blister içerir. Bu toplam 21 kapsüle karşılık gelir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celgene İlaç Pazarlama ve Ticaret Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 103 Şarlı İş Merkezi B Blok Kat: 3
34394 Mecidiyeköy, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

129/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

02/03/2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ