

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

PAUSED 25 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 25 mg lenalidomid içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Beyaz ila beyazımsı renkli toz içeren opak beyaz renkli kapağa ve opak beyaz renkli gövdeye sahip boyut "0" sert jelatin kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Multipl Miyelom

PAUSED, 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

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

Multipl Miyelom

Önerilen doz

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

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya değiştirilebilir (bakınız bölüm 4.4). İlacı reçete eden doktor, hastanın koşullarını ve hastalık durumunu göz önünde bulundurarak, deksametazonun hangi dozunun kullanılacağını dikkatli bir şekilde değerlendirmelidir.

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

Tedavi sırasında ve tedaviye yeniden başlanması için önerilen doz ayarlamaları
Aşağıda özetlendiği şekilde doz ayarlaması, PAUSED'e bağlı 3. veya 4. derece nötropeni, veya 3. veya 4. derece trombositopeni veya 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi yönetmek için önerilir.

- Doz azaltma basamakları:

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

Trombositopeni

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

Nötropeni

Nötrofiller	Önerilen tedavi şekli
$<0.5 \times 10^9/L$ 'ye ilk düştüğünde	PAUSED tedavisine ara verilir ve her hafta tam kan sayımı ile takip edilir.
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	PAUSED tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -1).
Takip eden $<0.5 \times 10^9/L$ altına her bir düşüşte	PAUSED tedavisine ara verilir.
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise	PAUSED tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır (Doz düzeyi -2 veya -3). Günde 5 mg'ın altında doz alınmaz.

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

2. veya 3. derece deri döküntüsü geliştiğinde PAUSED tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem, 4. derece döküntü, eksfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya Stevens-Johnson sendromu (SJS) ya da toksik epidermal nekroliz

(TEN) şüphesi olduğunda PAUSED tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır.

Uygulama şekli:

PAUSED 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:

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

Multipl Miyelom

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

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

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

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, PAUSED tedavisine başlandıktan sonraki PAUSED 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:

18 yaşın altındaki hastalarda kullanımını destekleyen bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Multipl Miyelom

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

5.1).

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

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

4.3.Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Talidomid ile çapraz alerjiye yol açabilir.

Gebelik uyarısı

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

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

Hastalar tedavi boyunca ya da Lenalidomid'in kesilmesinden 1 hafta sonrasına kadar kan bağıışı yapmamalıdır.

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

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler:

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

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

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

Danışmanlık

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

- Doğmamış çocuk için beklenen teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından 4 hafta sonrasına kadar, etkili bir doğum kontrol yönteminin kesintisiz olarak uygulanması gerektiğini anlaması,

- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın amenore olsa bile, etkili doğum kontrolü konusundaki tüm önerileri izlemelidir,
- Etkili doğum kontrol yöntemlerine uyabilme kapasitesinde olması,
- Gebeliğin potansiyel sonuçlarını ve gebelik riski bulunuyorsa hemen doktoruna danışmasının gerekliliği konusunda bilgi verilmesi ve bunu anlaması,
- Negatif bir gebelik testini takiben, kadın hastaya lenalidomid teslim edilir edilmez hastanın tedaviye başlaması gerektiğini anlaması,
- Teyit edilmiş tubal sterilizasyon haricinde, her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gerektiğini anlaması ve kabul etmesi,
- Lenalidomid kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını belirtmesi.

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

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

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

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

Doğum Kontrolü

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

Aşağıdakiler uygun doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:

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

Lenalidomid ve deksametazon alan multipl miyelomlu hastalarda ve daha düşük düzeyde olmak üzere lenalidomid monoterapisi alan miyelodisplastik sendromlu hastalarda artan venöz tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir

(bakınız bölüm 4.5). Eğer hasta kombine bir oral kontraseptif kullanıyorsa, yukarıda listelenen etkili yöntemlerden birine geçmelidir. Venöz tromboembolizm riski kombine oral kontrasepsiyonun kesilmesi sonrası 4-6 hafta boyunca sürer. Deksmetazon ile birlikte kullanılması kontraseptif steroidlerin etkililiğini azaltabilir (bakınız bölüm 4.5).

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

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

Gebelik testleri

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

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 etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaması durumunda tedavi süresince, tedaviye ara verilmesi sırasında ve tedavi kesildikten sonra 1 hafta boyunca prezervatif kullanılmalıdır (erkek vazektomi geçirmiş olsa dahi).

Ek önlemler

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

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

Eğitim malzemeleri, reğeteleme ve dağıtma kısıtlamaları

Lenalidomidin fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak amacıyla, ruhsat sahibi, lenalidomidin beklenen teratojenisitesi konusundaki uyarıları vurgulamak, tedaviye başlanmadan önce doğum kontrolü konusunda tavsiye sağlamak ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir. İlacı reçete eden kişi beklenen teratojenik risk hakkında ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında erkek ve kadın hastaları bilgilendirmelidir ve hastalara uygun hasta eğitim broşürü, hasta kartı ve/veya ülkede uygulanan hasta kartı sistemine göre eşdeğer bir materyal sağlamalıdır. Her bir Ulusal Sağlık Otoritesi ile işbirliği içerisinde ulusal kontrollü dağıtım sistemi uygulamaya koyulmuştur. Bu kontrollü dağıtım sistemi, reçete edilme ve/veya dağıtım için hasta kartı ve/veya eşdeğer bir materyalin kullanımını içermektedir. Tercihen gebelik testi ve reçete yazma ile ilaç dağıtım işlemleri aynı gün olmalıdır. Lenalidomidin çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına dağıtımını, reçetenin yazılmasını takip eden 7 gün içinde ve tıbbi gözetim altında yapılan negatif sonuç veren bir gebelik testini takiben olmalıdır.

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Kardiyovasküler bozukluklar

Miyokart infarktüsü

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

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

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

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

Lenadomidin en önemli doz sınırlayıcı toksisiteleri, nötropeni ve trombositopenidir. Sitopenileri izlemek amacıyla, ayırıcı sayımla birlikte akyuvar sayımını içeren tam kan sayımı, trombosit sayımı, hemoglobin ve hematokrit, başlangıçta, lenadomid tedavisinin ilk 8 haftası boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir gerçekleştirilmelidir. Hekim, nötropeni tespit edildiği durumlarda, tedavide büyüme faktörlerinin kullanılmasını düşünmelidir. Hastalara febril nöbetlerini derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Diğer miyelosupresif ilaçlarla birlikte lenalidomid dikkatle uygulanmalıdır.

• Multipl miyelom

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

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

Böbrek yetmezliği

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

Tiroid bozuklukları

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

Periferik nöropati

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

Tümör lizis sendromu

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

Tümör alevlenme reaksiyonu (TAR)

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

Lenalidomid tedavisi, 1. derece ve 2. derece TAR görülen hastalarda hekimin kararına göre ara verilmeksizin ya da modifikasyon yapılmaksızın sürdürülebilir. Hastalar, TAR semptomlarının kontrolü için kortikosteroidler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve/veya narkotik analjezikler ile tedavi edilmiştir. TAR için terapötik önlemler alma kararı, her hasta klinik açıdan dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra verilmelidir. Üçüncü derece veya 4. derece TAR'li hastalarda, lenalidomid tedavisinin TAR 1. derece veya daha düşük dereceye dönene kadar kesilmesi önerilmektedir. Üçüncü derece veya 4. derece TAR görülen hastalarda 1. derece ve 2. derece TAR'nin tedavisi için kılavuza göre semptomlar tedavi edilebilir.

Alerjik reaksiyonlar

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

Şiddetli deri reaksiyonları

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

İkinci Primer Maligniteler

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

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

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

Karaciğer Bozuklukları

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

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

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

Kullanılmamış kapsüller

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Oral kontraseptifler

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

Varfarin

Birden fazla 10 mg dozda lenalidomidin tek doz (25 mg) varfarin ile birlikte uygulanmasının toplam lenalidomidin veya R- ve S- varfarinin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, klinik kullanım sırasında (deksametazon ile birlikte tedavi) bir etkileşim bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Deksametazon zayıf ila orta derecede enzim indükleyicisidir ve varfarin üzerine etkisi bilinmemektedir. Tedavi sırasında varfarin konsantrasyonunun yakın takibi önerilmektedir.

Digoksin

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

Statinler

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

Deksametazon

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

P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşimler

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Lenalidomid gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığı düşünülmektedir.

Lenalidomid 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 / Fertilité

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En az bir tedavi almış multipl miyelom

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

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

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

Birleştirilen multipl miyelom klinik çalışmalarında (MM-009 ve MM-010) plasebo ve deksametazona kıyasla lenalidomid ve deksametazon ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar, bitkinlik (%43.9), nötropeni (%42.2), kabızlık (%40.5), diyare (%38.5), kas krampı (%33.4), anemi (%31.4), trombositopeni (%21.5) ve deri döküntüsüdür (%21.2).

İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

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

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

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

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

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

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

Sinir sistemi hastalıkları	<p>Çok yaygın: Periferik nöropatiler (motor nöropati hariç), baş dönmesi, tremor, tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı</p> <p>Yaygın: Ataksi, denge bozukluğu</p>	<p>Yaygın: Serebrovasküler olaylar, baş dönmesi, senkop</p> <p>Yaygın olmayan: İntrakraniyal kanama*, geçici iskemik atak, serebral iskemi</p>
Göz hastalıkları	<p>Çok yaygın: Bulanık görme</p> <p>Yaygın: Görme keskinliğinde azalma, katarakt</p>	<p>Yaygın: Katarakt</p> <p>Yaygın olmayan: Körlük</p>
Kulak ve iç kulak hastalıkları	<p>Yaygın: İşitme kaybı (hipoakuzi dahil), kulak çınlaması</p>	
Kardiyak hastalıklar	<p>Yaygın: Atriyal fibrilasyon, bradikardi</p> <p>Yaygın olmayan: Aritmi, QT uzaması, atriyal flutter, ventriküler ekstrasistoller</p>	<p>Yaygın: Miyokart infarktüsü*, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği,taşikardi</p>
Vasküler hastalıklar	<p>Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm*</p> <p>Yaygın: Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz*</p>	<p>Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm*</p> <p>Yaygın olmayan: İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinüs trombozu</p>
Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar	<p>Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, farenjit, bronşit, epistaksis*</p>	<p>Yaygın: Solunum sıkıntısı</p> <p>Bilinmiyor: İntersitisyel pnömoni†</p>
Gastrointestinal hastalıklar	<p>Çok yaygın: Konstipasyon,diyare,bulantı, kusma</p> <p>Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroid hemorajisi, peptik ülser hemorajisi ve dış eti kanaması dahil)*,abdominal ağrı, ağız</p>	<p>Yaygın: Diyare,konstipasyon,bulantı</p> <p>Bilinmiyor: Pankreatit†, gastrointestinal perforasyon (divertiküler, intestinal ve kalın barsak perforasyonları)</p>

	<p>kuruluğu, stomatit, disfaji, dispepsi</p> <p>Yaygın olmayan: Kolit, çekumun iltihabı</p>	
Hepato-bilier hastalıklar	<p>Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri</p> <p>Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği*</p> <p>Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*†, toksik hepatit*, sitolitik hepatit*†, kolestatik hepatit*†, karma sitolitik/kolestatik hepatit*†</p>	<p>Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri</p> <p>Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği*</p> <p>Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*†, toksik hepatit*†</p>
Deri ve deri altı doku hastalıkları	<p>Çok yaygın: Deri döküntüleri</p> <p>Yaygın: Ürtiker, hiperhidroz, deri kuruluğu, pruritus, deride hiperpigmentasyon, egzema</p> <p>Yaygın olmayan: Deride renk değişikliği, fotosensitivite reaksiyonu</p>	<p>Yaygın: Deri döküntüleri, pruritus</p> <p>Yaygın olmayan: Anjiyoödem†</p> <p>Seyrek: Stevens-Johnson sendromu*†, toksik epidermal nekroliz*†</p>
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	<p>Çok yaygın: Kas spazmları, kemik ağrısı, kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı</p> <p>Yaygın: Eklemlerde şişme</p>	<p>Yaygın: Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı</p> <p>Yaygın olmayan: Eklemlerde şişme</p>
Böbrek ve idrar hastalıkları	<p>Yaygın: Hematüri*, idrar retansiyonu, idrar inkontinansı</p> <p>Yaygın olmayan: Edinilmiş Fanconi sendromu</p>	<p>Yaygın: Böbrek yetmezliği</p> <p>Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz</p>
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	<p>Yaygın: Eretil disfonksiyon</p>	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	<p>Çok yaygın: Yorgunluk, ödem (periferik ödem dahil), pireksi, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve rigör dahil)</p>	<p>Yaygın: Yorgunluk</p>

	Yaygın: Göğüs ağrısı, letarji	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar	Yaygın: Kontüzyon*	

*Bakınız Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı.

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

†Pazarlama sonrası verilerden elde edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimler

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

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Teratojenisite

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

Nötropeni ve trombositopeni

Multipl miyelom

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

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır.

İkinci Primer Maligniteler

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

Karaciğer bozuklukları

Aşağıda yer alan karaciğer bozuklukları bildirilmiştir (sıklık bilinmiyor):

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

Rabdomiyoliz

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

Tiroid bozuklukları

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

Gastrointestinal bozukluklar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; 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: 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 aracılığıyla fetal hemoglobin üretimini artırır ve monositler aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinlerin (örneğin, TNF- α ve IL-6) üretimini inhibe eder.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Multipl miyelom

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliği, önceden tedavi görmüş multipl miyelomlu hastalarda tek başına deksametazona karşı lenalidomid artı deksametazon ile yapılan iki tane Faz III çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu kontrollü çalışmada (MM-009 ve MM-010) değerlendirilmiştir.

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 çalışmanın önceden planlanan ara analizleri, TTP (medyan 98.0 haftalık takip süresi) için len/deks tek başına deksametazona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün ($p < 0.00001$) olduğunu göstermiştir. Len/deks kolundaki tam yanıt ve genel yanıt oranları da her iki çalışmada plasebo/deks kolundakinden anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu analizlerin sonuçları plasebo/deks grubundaki hastaların takip eden dönemde len/deks kombinasyonu ile tedavi almasına olanak sağlamak amacıyla, her iki çalışmada da körlemenin kaldırılmasına yol açmıştır.

Medyan 130.7 haftalık takip süresi ile uzatılmış bir takip etkililik analizi yürütülmüştür. Tablo 3'te, MM-009 ve MM-010 çalışmalarından birleştirilen takip etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Medyan tedavi süresi len/deks için 44.0 hafta ve plasebo/deks için 23.1 haftadır.

Tablo 3: 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]	20.0 [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 sağkalım eğrilerini karşılaştıran iki-yönlü log-sıra testi

^b: İki-yönlü devamlılığı- düzeltilmiş ki-kare testi

*GA= Güven Aralığı

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde, açlık koşulları altında ağızdan uygulamayı takiben maksimum plazma konsantrasyonuna dozdan sonra 0.5 ve 2 saat arasında ulaşacak şekilde lenalidomid hızla emilir.

Hastalarda, sağlıklı gönüllülerde olduğu gibi, maksimum konsantrasyon (C_{maks}) ve konsantrasyon- zaman eğrisinin altındaki alan (EAA) dozun artmasıyla orantısal olarak artar. Çoklu dozlar belirgin ilaç birikmesine neden olmaz. Plazmada, lenalidomidin S ve R enantiomerlerinin göreceli açığa çıkması sırasıyla yaklaşık % 56 ve % 44'dür.

Sağlıklı gönüllülerde, yağdan zengin ve yüksek kalorili öğünle eşzamanlı uygulanması emilim derecesini azaltarak, konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alanda (EAA) yaklaşık % 20 oranında bir azalmaya ve plazmadaki C_{maks} 'ta % 50 oranında bir azalmaya neden olur. Ancak, lenalidomid için etkililik ve güvenliliğin belirlendiği öncü multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom 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:

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

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

Lenalidomidin, *in vivo* insan safra tuzu dışarı atım pompası (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ya da OCT2 inhibitörü olup olmadığı bilinmemektedir; bununla birlikte *in vitro* 20 µM'ye kadar olan konsantrasyonlarda inhibitör etkisi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

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

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

5 ila 25 mg/gün dozlarda, plazmadaki yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 3 saat ve multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom ise 3 saat ila 5 saat arasında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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

Böbrek yetmezliği:

Lenalidomid farmakokinetiği, malign olmayan durumlar nedeniyle böbrek yetmezliği olan

hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmada böbrek fonksiyonunu sınıflandırmak için iki yöntem kullanılmıştır: 24 saatlik sürede ölçülen üriner kreatinin klerensi ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan kreatinin klerensi. Sonuçlar böbrek fonksiyonu azaldıkça (< 50 mL/dakika) toplam ilaç klerensinin orantılı olarak azaldığını ve EAA'da artış görüldüğünü göstermiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile hafif böbrek yetmezliği olan hastaların birleştirildiği grup ile karşılaştırıldığında orta dereceli böbrek yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan gönüllülerde EAA değeri sırasıyla 2.5, 4 ve 5 kat artmıştır. Lenalidomid yarılanma ömrü, kreatinin klerensi > 50 mL/dakika olan gönüllülerde yaklaşık olarak 3.5 saat iken böbrek fonksiyonu < 50 mL/dakikaya azalmış gönüllülerde 9 saatin üzerine çıkmıştır. Buna karşılık böbrek bozukluğu, lenalidomidin oral emilimini değiştirmemiştir. C_{maks} böbrek bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında benzerdir. Vücuttaki ilacın yaklaşık %30'u 4 saatlik tek bir diyaliz seansı sırasında uzaklaştırılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilen doz ayarlaması bölüm 4.2'de tanımlıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, hafif karaciğer yetmezliği (N=16, toplam bilirubin >1 ila ≤1.5 x ULN (Normal değer üst sınırı) ya da AST > ULN) olan hastaları da kapsamaktadır ve hafif karaciğer yetmezliğinin lenalidomid klerensini (plazmada maruziyet) etkilemediğini göstermektedir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için veri mevcut değildir.

Diğer intrinsik faktörler:

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

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

0.5 ile 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 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 sellüleritesinde 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

Mannitol (E421)
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Kapsül yapısındaki yardımcı maddeler:

Jelatin (sığır kaynaklı jelatin)
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al folyo blister içerisinde 21 kapsül ve karton kutuda ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”

ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ARVEN İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : Balabandere Cd. İlaç Sanayi Sk. N.14, 34460 İstinye - Sarıyer/İstanbul

Tel : (212) 362 18 00

Faks : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2019/172

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ