

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAUSED 5 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 5 mg lenalidomid içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM S

Sert kapsül

Beyaz ila beyazımsı renkli toz içeren opak beyaz renkli kapağa ve opak beyaz renkli gövdeye sahip boyut "4" 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.

Miyelodisplastik Sendrom

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

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.

Miyelodisplastik Sendrom

Mutlak nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 25 \times 10^9/L$ ise PAUSED tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

PAUSED'in önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük sikluslar 1-21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 10 mg'dır. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre doza devam edilebilir veya değiştirilebilir (bakınız bölüm 4.4).

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 | Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde; günde 1 defa 10 mg |
| Doz düzeyi-1 | Her 28 günlük siklusun 1-28. günlerinde; günde 1 defa 5.0 mg |
| Doz düzeyi-2 | Her 28 günlük siklusun 1-28. günlerinde; gün aşırı 5.0 mg |
| Doz düzeyi-3 | Her 28 günlük siklusun 1-28. günlerinde; haftada iki defa 5.0 mg |

Başlangıçta 10 mg doz uygulanan ve trombositopeni ya da nötropeni gözlenen hastalar için:

Trombositopeni

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

Nötropeni

| Nötrofiller | Önerilen tedavi şekli |
|--|---|
| $< 0.5 \times 10^9/L$ 'ye düşer ise | PAUSED tedavisine ara verilir. |
| $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 'ye döner ise | Bir sonraki düşük doz düzeyinde PAUSED tekrar başlanır (Doz düzeyi -1, -2 veya -3). |

PAUSED'in bırakılması

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

Diğer toksisitelerin görüldüğü hastalarda

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

2. veya 3. derece deri döküntüsü geliştiğinde PAUSED tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem, 4. derece döküntü, ekfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya Stevens-Johnson sendromu (SJS) ya da toksik epidermal nekroliz (TEN) şüphesi olduğunda 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_{IKR}) | Doz ayarlaması (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde) |
|---|---|
| Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq K_{IKR} < 50$ mL/dakika) | Günde bir defa 10 mg* |
| Ağır derecede böbrek bozukluğunda ($K_{IKR} < 30$ mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen) | Gün aşırı 15 mg** |
| Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) ($K_{IKR} < 30$ 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.

Miyelodisplastik Sendrom

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

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

Hali hazırda 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.

Miyelodisplastik Sendrom

Lenalidomid ile tedavi edilen miyelodisplastik sendrom hastalarında, 65 yaş üzeri hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir. Lenalidomid, klinik çalışmalarda 95 yaşına kadar olan miyelodisplastik sendromlu hastalarda kullanılmıştır.

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

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

Danışmanlık

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

- Doğmamış çocuk için beklenen teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından 4 hafta sonrasına kadar, etkili bir doğum kontrol yönteminin kesintisiz olarak uygulanması gerektiğini anlaması,
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın amenore olsa bile, etkili doğum kontrolü konusundaki tüm önerileri izlemelidir,
- Etkili doğum kontrol yöntemlerine uyabilme kapasitesinde olması,
- Gebeliğin potansiyel sonuçlarını ve gebelik riski bulunuyorsa hemen doktoruna danışmasının gerekliliği konusunda bilgi verilmesi ve bunu anlaması,
- Negatif bir gebelik testini takiben, kadın hastaya lenalidomid teslim edilir edilmez hastanın tedaviye başlaması gerektiğini anlaması,

- Teyit edilmiş tubal sterilizasyon haricinde, her 4 haftada bir gebelik testi yapılması gereğini anlaması ve kabul etmesi,
- Lenalidomid kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve gerekli önlemleri anladığını belirtmesi.

Lenalidomid alan erkek hastalar için farmakokinetik veriler, tedavi sırasında 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 salan rahim içi araçlar (RİA),
- Medroksiprogesteron asetat depo,
- Tubal sterilizasyon,
- Sadece vazektomi edilmiş erkek partner ile cinsel ilişki; vazektomi iki negatif semen analiziyle doğrulanmalıdır,
- Sadece progesteron içeren ovülasyon inhibitörü haplar (örneğin, desogestrel)

Lenalidomid ve deksametazon alan multipl miyelomlu hastalarda ve daha düşük düzeyde olmak üzere lenalidomid monoterapisi alan miyelodisplastik sendromlu hastalarda artan venöz tromboembolizm riski nedeniyle, kombine oral kontraseptif haplar önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5). Eğer hasta kombine bir oral kontraseptif kullanıyorsa, yukarıda listelenen etkili yöntemlerden birine geçmelidir. Venöz tromboembolizm riski kombine oral kontrasepsiyonun kesilmesi sonrası 4-6 hafta boyunca sürer. Deksametazon ile birlikte kullanılması kontraseptif steroidlerin etkililiğini azaltabilir (bakınız bölüm 4.5).

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

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

Gebelik testleri

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

Lenalidomidin fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak amacıyla, ruhsat sahibi, lenalidomidin beklenen teratojenisitesi konusundaki uyarıları vurgulamak, tedaviye başlanmadan önce doğum kontrolü konusunda tavsiye sağlamak ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir. İlacı reçete eden kişi beklenen teratojenik risk hakkında ve Gebelik Önleme Programında belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında erkek ve kadın hastaları

bilgilendirmelidir ve hastalara uygun hasta eğitim broşürü, hasta kartı ve/veya ülkede uygulanan hasta kartı sistemine göre eşdeğer bir materyal sağlamalıdır. Her bir Ulusal Sağlık Otoritesi ile işbirliği içerisinde ulusal kontrollü dağıtım sistemi uygulamaya koyulmuştur. Bu kontrollü dağıtım sistemi, reçete edilme ve/veya dağıtım için hasta kartı ve/veya eşdeğer bir materyalin kullanımını içermektedir. Tercihen gebelik testi ve reçete yazma ile ilaç dağıtım işlemleri aynı gün olmalıdır. Lenalidomidin çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına dağıtımını, reçetenin yazılmasını takip eden 7 gün içinde ve tıbbi gözetim altında yapılan negatif sonuç veren bir gebelik testini takiben olmalıdır.

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.

Miyelodisplastik sendrom hastalarında, lenalidomid monoterapisi ile tedavi de venöz tromboembolizm (başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm) riski ile ilişkilendirilmiştir; fakat bu risk multipl miyelom hastalarına göre daha düşük düzeydedir – 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

Lenalidomidin en önemli doz sınırlayıcı toksisiteleri, nötropeni ve trombositopenidir. Sitopenileri izlemek amacıyla ayırıcı sayımı içeren beyaz küre sayımını da kapsayan tam kan sayımı, trombosit sayımı, hemoglobinin ve hematokrit değerleri başlangıçta, lenalidomid tedavisinin ilk 8 haftası boyunca haftada bir ve sonrasında ayda bir ölçülmelidir. Doz azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.2). 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.

• Miyelodisplastik sendrom

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

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 olduğu şekilde başlatmalıdırlar.

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

- Karyotip

Kompleks sitogenetik dahil başlangıç değişkenleri, transfüzyona gereksinimi olan ve del(5q) anomalisi bulunan hastalarda AML’ye progresyon ile ilişkilendirilmektedir. Düşük ve orta-1 riskli miyelodisplastik sendromlu hastalarda lenalidomid ile gerçekleştirilen iki klinik çalışmanın birleştirilmiş analizlerinde, kompleks sitogenetiğe sahip hastalarda 2 yıllık tahmini AML’ye progresyon kümülatif riski en yüksek olmuştur (%38.6). İzole del(5q) anormalliği olan hastalarda tahmini 2 yıllık AML’ye progresyon oranı, del(5q) ve ek bir sitogenetik anomalisi bulunan hastalardaki %17.3’e kıyasla %13.8 olmuştur.

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

- TP53 durumu

TP53 mutasyonu, daha düşük riskli MDS del5q hastalarının %20 ile %25’inde bulunmaktadır ve AML’ye daha yüksek progresyon riski ile ilişkilendirilmektedir. Düşük ve orta-1 riskli miyelodisplastik sendrom hastalarında gerçekleştirilen bir klinik lenalidomid çalışmasının (MDS-004) post-hoc analizinde tahmini 2 yıllık AML’ye progresyon oranı, IHC-p53 pozitif (TP53 mutasyon durumu için alternatif olarak p53 proteinin immünohistokimyasal değerlendirmesi kullanılarak güçlü nükleer boyamanın %1’i kesim düzeyi) hastalarda %27.5 ve IHC-p53 negatif hastalarda %3.6 bulunmuştur (p=0.0038) (bakınız bölüm 4.8)

Karaciğer Bozuklukları

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

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

Lenalidomid, böbrekler ile 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 induksiyon beklenmemektedir. Bununla birlikte, deksametazonun zayıf ila orta derecede CYP3A4 indükleyicisi olduğu bilinmektedir ve ayrıca taşıyıcıların yanı sıra diğer enzimleri de etkilemesi olasıdır. Tedavi süresince oral kontraseptiflerin etkililiği azalabilir. Gebeliği önlemek için etkili önlemler alınmalıdır (bakınız bölüm 4.4 ve 4.6).

Varfarin

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

Digoksin

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

Statinler

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

Deksametazon

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

P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşimler

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

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 kullanmalıdır. 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 / Fertilite

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanım yeteneği üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma 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 kombinasyonunununa göre lenalidomid/deksametazon kombinasyonunda daha sık gözlenen en şiddetli advers reaksiyonlar şunlardır:

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

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

Miyelodisplastik sendrom

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

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

Ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

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

Faz III çalışmasında kontrol koluna kıyasla lenalidomid gruplarında en sık gözlenen advers reaksiyonlar, nötropeni (%76.8), trombositopeni (%46.4), diyare (%34.8), kabızlık (%19.6), bulantı (%19.6), pruritus (%25.4), döküntü (%18.1), yorgunluk (%18.1) ve kas spazmlarıydı (%16.7).

İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Multipl miyelom veya miyelodisplastik sendrom 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 multipl miyelom ve miyelodisplastik sendrom ana çalışmaları sırasında elde edilen verilerle ve multipl miyeloma pazarlama sonrası verilerle oluşturulmuştur. Veriler, öncü multipl miyelom çalışmalarında 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 veya miyelodisplastik sendrom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar

| Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim | Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık | Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık |
|--|---|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Çok yaygın: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil) Yaygın: Sepsis, sinüzit | 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, hipertiroidizm | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Çok yaygın: Hipokalemi, iştah azalması Yaygın: Hipomagnezemi, hipokalsemi, dehidratasyon, aşırı demir yükü, kilo azalması | Yaygın: Hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiperglisemi [◇] , iştah azalması |
| Psikiyatrik hastalıklar | Yaygın olmayan: Libido kaybı | Yaygın: Depresyon, duyu durum değişikliği [◇] ~ |

| | | |
|--|--|---|
| 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, kardiyak yetmezlik[◇]</p> |
| Vasküler hastalıklar | <p>Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm*</p> <p>Yaygın: Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz*, hematom</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, bronşit</p> <p>Bilinmiyor: İntersitisyel pnömoni[†]</p> |
| Gastrointestinal hastalıklar | <p>Çok yaygın: Konstipasyon, diyare, abdominal ağrı, bulantı, kusma</p> <p>Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroid hemorajisi, peptik ülser hemorajisi ve diş eti kanaması)</p> | <p>Yaygın: Diyare[◇], konstipasyon, bulantı, diş ağrısı</p> <p>Bilinmiyor: Pankreatit[†], gastrointestinal perforasyon (divertiküler, intestinal ve kalın barsak perforasyonları)</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | dahil)*, ağız kuruluğu, stomatit, disfaji, dispepsi Yaygın olmayan: Kolit, çekumun iltihabı | |
| Hepato-bilier hastalıklar | Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği* Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*†, toksik hepatit*, sitolitik hepatit*, kolestatik hepatit*, karma sitolitik/kolestatik hepatit*† | Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği* Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği*†, toksik hepatit*† |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Çok yaygın: Deri döküntüleri, deri kuruluğu, pruritus Yaygın: Ürtiker, hiperhidroz, deride hiperpigmentasyon, egzema Yaygın olmayan: Deride renk değişikliği, fotosensitivite reaksiyonu | Yaygın: Deri döküntüleri, pruritus Yaygın olmayan: Anjiyoödem Seyrek: Stevens-Johnson sendromu*†, toksik epidermal nekroliz*† Bilinmiyor: Lökositoklastik vaskülit† |
| Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları | Çok yaygın: Kas spazmları, kemik ağrısı, kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı, artralji, miyalji Yaygın: Eklemlerde şişme | Yaygın: Kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, sırt ağrısı [◇] Yaygın olmayan: Eklemlerde şişme |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Yaygın: Hematüri*, idrar retansiyonu, idrar inkontinansı Yaygın olmayan: Edinilmiş Fanconi sendromu | Yaygın: Böbrek yetmezliği [◇] Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Yaygın: Eretil disfonksiyon | |
| Genel bozukluklar ve | Çok yaygın: | Yaygın: |

| | | |
|---|--|---------------------------|
| uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Yorgunluk, ödem (periferik ödem dahil), pireksi, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, öksürük, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve rigor dahil) Yaygın: Göğüs ağrısı, letarji | Yorgunluk, pireksi, düşme |
| 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.

◊Miyelodisplastik sendrom klinik çalışmalarında ciddi olarak bildirilen advers olaylar.

+ Pnömoni miyelodisplastik sendrom faz II çalışmasında, çok yaygın ciddi advers olay olarak bildirilmiştir.

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

Miyelodisplastik sendrom için uygulanan algoritma:

- Miyelodisplastik sendrom faz III çalışması (çift kör güvenlilik popülasyonu; en az 2 gönüllüde ortaya çıkan başlangıç doz rejimine göre lenalidomid 5/10 mg ve plasebo arasında farklılık)
 - o Lenalidomid alan gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az %2 farklılık
 - o Lenalidomid alan gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az %1 farklılık
 - o Lenalidomid alan gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az %1 farklılık
- Miyelodisplastik sendrom faz II çalışması
 - o Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin $\geq 5\%$ 'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar
 - o Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
 - o Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar
- Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'ne dahil edilmeye uygulanan algoritma: Faz III çalışma algoritmasının kapsadığı tüm advers reaksiyonlar KÜB'e dahil edilmektedir. Bu advers reaksiyonlar için faz II çalışma algoritmasının kapsadığı advers reaksiyonların sıklığı ile ilgili ilave bir kontrol yapılmıştır. Faz II çalışmasında görülen advers reaksiyonların sıklığı, faz III çalışmasında görülenlerden daha yüksek olmuş ise, advers olay faz II çalışmasında görüldüğü sıklıkta KÜB'e dahil 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).

Miyelodisplastik sendrom

Lenalidomid miyelodisplastik sendrom hastalarında, daha yüksek 3. veya 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (faz III çalışmasında plasebo alan hastalardaki %14.9'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %74.6). 3. veya 4. derece febril nötropeni atakları plasebo alan hastalardaki %0.0'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %2.2'sinde gözlenmiştir. Lenalidomid daha yüksek 3. veya 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (faz III çalışmasında plasebo alan hastalardaki %1.5'e kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %37).

Venöz tromboembolizm

Multipl miyelomlu hastalarda deksametazon ile lenalidomid kullanımını artmış derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskiyle ilişkilidir; bu risk lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen miyelodisplastik sendromlu hastalarda daha düşük düzeydedir (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.

Akut miyeloid lösemi

• Multipl miyelom

Yeni teşhis edilmiş multipl miyelom klinik çalışmalarında, melfalan ile kombinasyon halinde lenalidomid tedavisi alan hastalarda veya yüksek doz melfalan ve OKHT'den hemen sonra AML vakaları gözlenmiştir (bakınız bölüm 4.4).

• Miyelodisplastik sendromlar

Transfüzyona gereksinimi olan ve del(5q) anomalisi bulunan hastalarda, kompleks sitogenetik ve TP53 mutasyonu dahil başlangıç değişkenleri AML'ye progresyon ile ilişkilendirilmektedir (bakınız bölüm 4.4). İzole del(5q) anomalisi olan hastalarda tahmini 2 yıllık AML'ye progresyon oranı, del(5q) ve ek bir sitogenetik anormalisi olan hastalarda %17.3'e ve kompleks karyotipi olan hastalarda %38.6'ya kıyasla %13.8 olmuştur.

Miyelodisplastik sendromlarda bir lenalidomid çalışmasının post-hoc analizinde tahmini 2 yıllık AML'ye progresyon oranı IHC-p53 pozitif hastalarda %27.5 ve IHC-p53 negatif hastalarda %3.6 olmuştur (p=0.0038). IHC-p53 pozitif hastalarda, yanıt vermeyen hastalara (%34.8) kıyasla transfüzyona gereksinimi olmayan (TI) yanıt elde eden hastalar arasında (%11.1) daha düşük bir AML'ye progresyon oranı gözlenmiştir.

Karaciğer bozuklukları

Aşağıda yer alan 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 çalışmalardaki doz kısıtlayıcı toksisite esas olarak hematolojiktir. Aşırı doz durumunda, destekleyici tedaviler önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünomodülatör ilaç. ATC kodu: 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.

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

Miyelodisplastik sendrom

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

çalışması (MDS-004) ve lenalidomidin (10 mg) değerlendirildiği çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir faz II çalışması (MDS-003).

Aşağıda sunulan sonuçlar MDS-003 ve MDS-004'te incelenen bir tedavi amaçlı popülasyonunu yansıtmaktadır; izole del(5q) alt popülasyonunun sonuçları da ayrı olarak gösterilmektedir (onaylı endikasyon için bakınız bölüm 4.1).

Birincil etkililik analizi MDS-004 çalışmasında (205 hasta lenalidomid 10 mg, 5 mg ya da plasebo kullanımına eşit şekilde randomize edilmiştir) 10 mg veya 5 mg lenalidomid uygulanan hastalardaki transfüzyona gereksinimi olmama şeklinde belirlenen yanıt oranlarının plasebo ile karşılaştırması ile yapılmıştır (çift kör faz; 16 ila 52 hafta). 16 hafta sonra en az bir minör eritroid yanıt bulgusunun görülmediği hastalarda tedavi bırakılmış, en az bir minör eritroid yanıt bulgusu elde edilen hastalar tedaviye devam edebilmiştir. Başlangıçta plasebo alan ya da 5 mg lenalidomid aldığı halde 16 haftalık tedavi sonrası en az bir minör eritroid yanıt elde edilemeyen hastaların plasebodan 5 mg lenalidomide geçmelerine ya da lenalidomid tedavisine daha yüksek bir dozda devam etmelerine (dozun 5 mg'dan 10 mg'a artırılmasına) izin verilmiştir.

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

Tablo 4: Etkililik sonuçlarının özeti – MDS-004 (çift kör faz) ve MDS-003 tedavi amaçlı popülasyon çalışmaları

| Sonlanım noktası | MDS-004 N = 205 | | | MDS-003 N = 148 |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| | 10 mg [†] N=69 | 5 mg ^{††} N=69 | Plasebo* N = 67 | 10 mg N = 148 |
| Transfüzyona gereksinimi olmama [#] (≥182 gün) | 38 (%55.1) | 24 (%34.8) | 4 (%6.0) | 86 (%58.1) |
| Transfüzyona gereksinimi olmama [#] (≥56 gün) | 42 (%60.9) | 33 (%47.8) | 5 (%7.5) | 97 (%65.5) |
| Transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre (hafta) | 4.6 | 4.1 | 0.3 | 4.1 |
| Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi (hafta) | NR [∞] | NR | NR | 114.4 |
| Hgb'de medyan artış, g/dL | 6.4 | 5.3 | 2.6 | 5.6 |

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

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

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

[#] Hgb'de ≥1 g/dL artışla ilişkilidir.

[∞] Ulaşılamamıştır (yani medyana ulaşılmamıştır)

MDS-004'te, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, lenalidomid 10 mg alan miyelodisplastik sendromlu hastaların anlamlı oranda daha büyük bir bölümü birincil sonlanım noktası olan transfüzyona gereksinimi olmama (>182 gün) noktasına ulaşmıştır (%55.1'e karşı %6.0).

İzole del(5q) sitogenetik anomalisi olup lenalidomid 10 mg ile tedavi edilen 47 hastanın 27'si (%57.4) kırmızı kan hücresi transfüzyona gereksinimi olmama durumuna ulaşmıştır.

Lenalidomid 10 mg kolunda, hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4.6 haftadır. Tedavi kollarının herhangi birisinde ortanca transfüzyona gereksinimi olmama süresine ulaşılmamıştır; fakat bu süre lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerde 2 yılı geçebilir. 10 mg lenalidomid kolunda başlangıca göre hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 6.4 g/dL'dir.

Çalışmanın ilave sonlanım noktaları arasında sitogenetik yanıt (sitogenetik yanıtlar 10 mg kolunda majör ve minör gönüllülerin sırasıyla %30.0 ve %24.0'ünde gözlenmiştir), Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesinin (HRQoL) değerlendirilmesi ve akut miyeloid lösemiye progresyon yer almıştır. İlave sonlanım noktalarının tüm sonuçları birincil sonlanım noktası bulguları ile tutarlıdır ve plasebo ile karşılaştırıldığında lenalidomid tedavisi lehinedir.

MDS-003'te, lenalidomid 10 mg alan miyelodisplastik sendromlu hastaların büyük bir bölümü (%58.1) transfüzyona gereksinimi olmama (>182 gün) noktasına ulaşmıştır. Hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4.1 haftadır. Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi 114.4 haftadır. Hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 5.6 g/dL'dir. Majör ve minör sitogenetik yanıtlar gönüllülerin sırasıyla %40.9 ve %30.7'sinde gözlenmiştir.

MDS-003 ve MDS-004'e alınan hastaların büyük bir kısmı (sırasıyla %72.9 ve %52.7) önceden eritropoez uyarıcı ajanlar almıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

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

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

İn vitro (^{14}C)-lenalidomidin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür, plazma proteinlerine ortalama bağlanma oranı multipl miyelom hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde sırasıyla % 23 ve

% 29'dur.

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

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 hastalarında ise 3 saat ila 5 saat arasında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

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

Böbrek yetmezliği:

Lenalidomid farmakokinetiği, malign olmayan durumlar nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmada böbrek fonksiyonunu sınıflandırmak için iki yöntem

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Diğer intrinsik faktörler:

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

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

0.5 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 sellülaritesinde geri dönüşlü değişiklikler, miyeloid:eritroid hücre oranında çok az bir azalma ve timik atrofi ile sonuçlanmıştır. EAA karşılaştırmasına dayanarak yaklaşık olarak aynı insan dozuna karşılık gelen 1 mg/kg/gün dozunda akyuvar hücre sayımında hafif baskılanma görülmüştür.

In vitro (bakteriyel mutasyon, insan lenfositleri, fare lenfoması, Syrian Hamster Embriyo hücresi transformasyonu) ve *in vivo* (rat mikronükleusu) mutajenite çalışmaları, ne gen ne de kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etkinin bulunmadığını ortaya koymuştur. Lenalidomid ile karsinogenite 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 7 veya 21 kapsül ve karton kutu 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

2019/165

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ