KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

LENATU 25 mg sert kapsül
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül,

Etkin madde:
Her bir sert kapsül 25 mg Lenalidomid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Susuz laktoz (sığır sütünden elde edilir)	200 mg
Kroskarmelloz sodyum	12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül
Beyaz toz içeren opak beyaz kapaklı, opak beyaz gövdeli size no:0 sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Multipl Miyelom (MM)
LENATU, otolog kök hücre transplantasyonu uygulanmış olan ve yeni tanı multipl miyelomlu yetişkin hastaların idame tedavisinde monoterapi olarak endikedir.
LENATU, kök hücre transplanstasyonuna uygun olmayan, daha önceden tedavi olmamış multipl miyelomlu yetişkin hastalarının tedavisinde deksametazon veya bortezomib ve deksametazon veya melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

LENATU, daha önce en az bir tedavi almış yetişkin hastalarda multipl miyelomun tedavisi için deksametazon ile kombinasyon halinde endikedir.

Miyelodisplastik Sendrom (MDS)
LENATU, izole delesyon 5q sitogenetik anormalliğiyle ilişkili düşük veya orta-1 riskli miyelodisplastik sendromlar nedeniyle transfüzyona bağımlıı anemisi olan yetişkin hastaların

tedavisi için diğer tedavi seçenekleri yetersiz kaldığında veya elverişsiz olduğunda monoterapi olarak endikedir.

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)
LENATU, nüks veya dirençli mantle hücreli lenfomalı yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir (bakınız Bölüm 4.4 ve 5.1).

Foliküler lenfoma
LENATU, daha önce tedavi almış foliküler lenfomalı (Derece 1 - 3a) yetişkin hastaların tedavisi için rituksimab (anti-CD20 antikoru) ile kombinasyon halinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
LENATU tedavisi, anti-kanser tedavilerinin uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından yönetilmelidir (bakınız Bölüm 4.4).

Aşağıda tanımlanan tüm endikasyonlar için:

- Doz klinik ve laboratuvar bulgularına göre değiştirilir (bkz. Bölüm 4.4),
- Tedavi sırasında ve tedaviye tekrar başlandığında, LENATU ile ilişkili olduğu düşünülen 3. veya 4. derece trombositopeni, nötropeni veya 3. veya 4. derece diğer toksisiteyi yönetmek için doz ayarlamaları önerilmektedir,
- Nötropeni durumunda, hastanın tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanımını göz önünde bulundurulmalıdır,
- Eğer unutulan dozdan sonra 12 saatten az bir süre geçmişse, hasta dozu alabilir. Eğer bir dozun alınması normal zamanından 12 saatten fazla gecikmişse, hasta bu dozu almamalı; fakat bir sonraki dozu ertesi gün normal zamanında almalıdır.

Multipl Miyelom
Yeni Tanı Almış Multipl Miyelom
- Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan hastalarda hastalık progresyonuna kadar deksametazon ile LENATU kombinasyonu

Eğer Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) < 1,0 x 10^9 /L, ve/veya trombosit sayısı < 50 x 10^9 /L ise LENATU tedavisine başlanmamalıdır.

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

- *Doz azaltma basamakları:*

	LENATU[a]	Deksametazon[a]
Başlangıç dozu	25 mg	40 mg
Doz düzeyi -1	20 mg	20 mg
Doz düzeyi -2	15 mg	12 mg
Doz düzeyi -3	10 mg	8 mg
Doz düzeyi -4	5 mg	4 mg
Doz düzeyi -5	Gün aşırı 5 mg	Geçerli değil

[a] Doz azaltma her iki ürün için bağımsız olarak yapılabilir.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
<25 x 10^9/L'ye ilk düştüğünde	Tedavi siklusunun geri kalanı için lenalidomid dozajı durdurulur[a]
≥50 x 10^9/L'ye döner ise	LENATU tedavisine bir sonraki siklusta daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

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

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)- nötropeni

MNS	Önerilen tedavi şekli[a]
İlk kez <0,5 x 10^9/L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir
≥1,0 x 10^9/L'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	LENATU tedavisine günde bir defa ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.
≥0,5 x 10^9 /L'ye döner ise ve nötropeni dışında doza bağlı hematolojik toksisitelerin gözlendiğinde	LENATU tedavisine günde bir defa doz düzeyi-1'den tekrar başlanır.
Takip eden <0,5 x 10^9/L altına her bir düşüşte	LENATU tedavisine ara verilir.
≥0,5 x 10^9/L'ye döner ise	LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

[a] Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve LENATU doz düzeyi korunur.

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

Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda LENATU'nun bortezomib ve deksametazon ile kombine kullanımı ve hastalık progresyonuna kadar deksametazon ile LENATU kombinasyonu

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

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

21 günlük sekiz tedavi siklusuna kadar (24 haftalık ilk tedavi) önerilir.

Tedavinin Devamı: LENATU'nun deksametazon ile hastalık progresyonuna kadar kombinasyon halinde kullanımı.

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

Doz azaltma basamakları:

	LENATU[a]
Başlangıç dozu	25 mg
Doz düzeyi -1	20 mg
Doz düzeyi -2	15 mg
Doz düzeyi -3	10 mg
Doz düzeyi -4	5 mg
Doz düzeyi -5	Gün aşırı 5 mg

[a]Doz azaltma bütün ilaçlar için bağımsız olarak yapılabilir.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
< 30 x 10^9 /L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 50 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU'ya günde bir kez doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.
Takip eden 30 x 10^9 /L altına her bir düşüşte	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 50 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)-Nötropeni

MNS	Önerilen tedavi şekli[a]
İlk kez < 0,5 x 10^9 /L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 1,0 x 10^9 /L'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	LENATU tedavisine günde bir defa ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.
≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise ve nötropeni dışında doza bağlı hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde	LENATU tedavisine günde bir defa doz düzeyi -1'den tekrar başlanır.
Takip eden <0,5 x 10^9 /L altına her bir düşüşte	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

[a] Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve LENATU doz düzeyi korunur.

- Kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda LENATU'nun melfalan ve prednizon ile kombinasyonunun takiben LENATU idamesi

Eğer MNS <1,5 x 10^9/ L ve/veya trombosit sayısı <75 x10^9/L ise lenalidomid tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz
Önerilen başlangıç dozu; 9 siklusa kadar tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-21. günlerinde oral yoldan uygulanan günde bir kez 10 mg lenalidomid, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.-4. günlerinde oral yoldan uygulanan 0,18 mg / kg melfalan, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.- 4 günlerinde oral yoldan uygulanan 2 mg/kg pirednizondur. 9 siklusu tamamlayan veya intolerans nedeniyle kombinasyon tedavisini tamamlayamayan hastalar tek başına Lenalidomid ile aşağıdaki şekilde tedavi edilir. Hastalık progresyonuna kadar verilen tekrarlanan 28 günlük siklusların 1.- 21. günlerinde günde bir kez oral yoldan uygulanan 10 mg.

Doz azaltma basamakları:

	LENATU	Melfalan	Prednizon
Başlangıç dozu	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Doz düzeyi -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Doz düzeyi -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Doz düzeyi -3	2,5 mg	Geçerli değil	0,25 mg/kg

[a]Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve LENATU doz düzeyi korunur.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli

İlk kez-<25 x 10^9 /L'ye düştüğünde ≥25 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine ara verilir. LENATU ve melfalana doz düzeyi - 1'den tekrar başlanır.
Takip eden 30 x 10^9 /L altına her bir düşüşte ≥ 30 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine ara verilir. LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden (doz düzeyi -2 veya -3) tekrar başlanır.

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)-nötropeni

MNS	Önerilen tedavi şekli[a]
İlk kez < 0,5 x 10^9 /L'ye düştüğünde ≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise ve nötropeni gözlemlenen tek toksisite olduğunda	LENATU tedavisine ara verilir. LENATU tedavisine günde bir defa ilk başlangıç dozundan tekrar başlanır.
≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise ve nötropeni dışında doza bağlı hematolojik toksisitelerin gözlenmesi halinde	LENATU tedavisine günde bir defa doz düzeyi - 1'den tekrar başlanır.
Takip eden 0,5 x 10^9 /L altına her bir düşüşte ≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine ara verilir. LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

[a] Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve LENATU doz düzeyi korunur.

- Otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) geçiren hastalarda LENATU idamesi
  LENATU ile idame, progresyon bulgusu olmayan hastalarda OKHT sonrasında yeterli hematolojik iyileşme sonrasında başlatılmalıdır. Eğer Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) <1,0 x 10^9 /L ve/veya trombosit sayısı < 75 x 10^9 /L ise LENATU başlatılmamalıdır.

Önerilen doz

LENATU için önerilen başlangıç dozu, hastalık progresyonuna veya intoleransa kadar sürekli olarak günde bir kez oral yolla uygulanan 10 mg'dır (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 28. günlerinde). 3 siklus boyunca LENATU idamesinden sonra, tolere edilebilmesi durumunda, doz günde bir kez oral olarak uygulanan 15 mg'a yükseltilebilir.

- *Doz azaltma basamakları:*

	Başlangıç dozu (10 mg)	Doz arttırılırsa (15 mg)[a]
Doz düzeyi -1	5 mg	10 mg
Doz düzeyi -2	5 mg (28 günde bir 1 ila 21. günler)	5 mg
Doz düzeyi -3	Geçerli değil	5 mg (28 günde bir 1-21. günler)
	5 mg altında doz alınmaz (28 günde bir 1-21. günler)	

[a] 3 siklus boyunca LENATU idamesinden sonra, tolere edilebilmesi durumunda, doz günde bir kez oral olarak uygulanan 15 mg'a yükseltilebilir.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
< 30 x 10^9 /L'ye ilk düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 30 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU'ya günde bir kez doz düzeyi-1'den tekrar başlanır.
Takip eden < 30 x 10^9 /L altına her bir düşüşte	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 30 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)-nötropeni

MNS	Önerilen tedavi şekli[a]
< 0,5 x 10^9 /L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine günde bir kez doz düzeyi - 1'den tekrar başlanır.
Takip eden 0,5 x 10^9 /L altına her bir düşüşte	LENATU tedavisine ara verilir.
≥ 0,5 x 10^9 /L'ye döner ise	LENATU tedavisine günde bir defa bir sonraki daha düşük doz düzeyinden tekrar başlanır.

[a] Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve LENATU doz düzeyi korunur.

Önceden En Az Bir Tedavi Almış Multipl Miyelom

Eğer MNS < 1,0 x 10^9 /L ve/veya trombosit sayısı < 75 x 10^9 /L veya plazma hücreleri tarafından kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak, trombosit sayısı < 30 x 10^9 /L ise LENATU tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz

LENATU için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 25 mg'dır. Önerilen deksametazon dozu, tedavinin ilk 4 siklusu için 28 günlük her bir siklusun 1- ila 4, 9- ila 12, 17- ila 20. günlerinde günde bir defa oral yolla uygulanan 40 mg ve ardından her 28 günde bir 1 ila 4. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 40 mg'dır.

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

- *Doz azaltma basamakları:*

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

Trombositopeni

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

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)- nötropeni

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

[a] Eğer herhangi bir doz düzeyinde nötropeni tek toksisite ise hekimin kararına göre granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) eklenir ve LENATU doz düzeyi korunur.

Miyelodisplastik Sendrom

Mutlak nötrofil sayısı < 0,5 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısı < 25 x 10^9/L ise LENATU tedavisine başlanmamalıdır.

Önerilen doz
LENATU'nun önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük sikluslar 1- ila 21. günlerinde, günde bir defa, oral yolla uygulanan 10 mg'dır.

- *Doz azaltma basamakları:*

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

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen tedavi şekli
$< 25 \times 10^9$ /L'ye düşer ise	LENATU 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 LENATU tekrar başlanır (doz düzeyi -1, -2 veya -3).

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)- nötropeni

MNS	Önerilen tedavi şekli
$< 0,5 \times 10^9$ /L'ye düşer ise	LENATU tedavisine ara verilir.
$\geq 0,5 \times 10^9$ /L'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tekrar başlanır (doz düzeyi -1, -2 veya -3).

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

<u>Mantle Hücreli Lenfoma</u>
Önerilen doz
Lenalidomid için önerilen başlangıç dozu, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde günde bir defa oral yolla uygulanan 25 mg'dır.

- *Doz azaltma basamakları:*

Başlangıç Dozu	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 25 mg
Doz düzeyi -1	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 20 mg
Doz düzeyi -2	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 15 mg
Doz düzeyi -3	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 10 mg

Doz düzeyi -4	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 5 mg
Doz düzeyi -5	Her 28 günlük siklusun 1 ila 21. günlerinde: günde 1 defa 2,5 mg[1] veya Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde: gün aşırı 5 mg

[1]2,5 mg kapsülün pazarda mevcut olduğu durumlarda

Trombositopeni

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

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS)- nötropeni

MNS	Önerilen Tedavi Şekli
En az 7 gün boyunca <1 x 10^9 /L'ye düştüğünde veya ≥38,5°C'lik ateş ile ilişkili olarak <1 x 10^9/L'ye düştüğünde veya <0,5 x 10^9/L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
≥1 x 10^9 /L'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tedavisine tekrar başlanır (doz düzeyi -1).
En az 7 gün boyunca 1 x 10^9 /L'nin altına her bir ardışık düşüşte veya ≥38,5°C'lik ateş ile ilişkili olarak <1 x 10^9/L'ye düştüğünde veya <0,5 x 10^9/L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir.
≥1 x 10^9 /L'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tedavisine tekrar başlanır (doz düzeyi -2, -3, -4, -5). Doz düzeyi -5'in altına düşürülemez.

Foliküler lenfoma (FL)

Lenfomanın kemik iliğini infiltrasyonuna sekonder olmadıkça, MNS <1 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısı <50 x 10^9/L ise, lenalidomid tedavisi başlatılmamalıdır.

Önerilen doz
Lenalidomidin önerilen başlangıç dozu, 12 siklusa kadar tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde günde bir kez oral yolla uygulanan 20 mg'dır. Rituksimab'ın önerilen başlangıç dozu 1. siklusta her hafta (1., 8., 15. ve 22. günler) ve 2. ila 5. sikluslarda her 28 günlük siklusun 1. gününde intravenöz (IV) olarak 375 mg / m^2 'dir.

- Doz azaltma basamakları:

Başlangıç Dozu	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde; günde 1 defa 20 mg
Doz düzeyi -1	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde; günde 1 defa 15 mg
Doz düzeyi -2	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde; günde 1 defa 10 mg
Doz düzeyi -3	Her 28 günlük siklusun 1-21. günlerinde; günde 1 defa 5 mg

Rituksimab ile toksisiteye bağlı doz ayarlamaları için, ilgili ürünün Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)'ne bakın.

Trombositopeni

Trombositler	Önerilen Tedavi Şekli
< 50 x 10^9 /L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
≥ 50 x 10^9 /L'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tedavisine tekrar başlanır (doz düzeyi -1).
50 x 10^9 /L'nin altına her bir ardışık düşüşte	LENATU tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
≥ 50 x 10^9 /L'ye döner ise	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tedavisine tekrar başlanır (doz düzeyi -2, -3). Doz düzeyi -3'ün altına düşürülemez.

Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) - nötropeni

MNS	Önerilen Tedavi Şekli[a]
En az 7 gün boyunca <1 x 10^9 /L'ye düştüğünde - veya ≥38,5°C'lik ateş ile ilişkili olarak <1 x 10^9/L'ye düştüğünde veya <0,5 x 10^9/L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir TKS takibi yapılır.
≥1 x 10^9 /L'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tedavisine tekrar başlanır (doz düzeyi -1).
En az 7 gün boyunca 1 x 10^9 /L'nin altına her bir ardışık düşüşte veya ≥38,5°C'lik ateş ile ilişkili olarak <1 x 10^9/L'ye düştüğünde veya <0,5 x 10^9/L'ye düştüğünde	LENATU tedavisine ara verilir ve en az her 7 günde bir tam kan sayımı (TKS) yapılır.

≥1 x 10^9 /L'ye döndüğünde	Bir sonraki düşük doz düzeyinde LENATU tedavisine tekrar başlanır (doz düzeyi -2, -3). Doz düzeyi -3'ün altına düşürülemez.

[a] Hekimin takdirine bağlı olarak, herhangi bir doz düzeyinde tek toksisite nötropeni ise, GCSF ekleyin.

Mantle hücreli lenfoma (MCL) veya foliküler lenfoma (FL)

Tümör lizis sendromu (TLS)

Tüm hastalar TLS profilaksisi (allopurinol, rasburikaz veya kurumsal kılavuzlara göre eşdeğeri) almalı ve ilk siklusun ilk haftasında veya klinik olarak endike ise daha uzun bir süre boyunca iyice hidrate edilmelidir (oral olarak). TLS'yi izlemek için, hastalara ilk siklus sırasında ve klinik olarak belirtildiği gibi haftalık olarak bir kimya paneli çizilmelidir.[a]

Laboratuvar TLS'si veya 1.derece klinik TLS'si olan hastalarda LENATU'ya devam edilebilir (mevcut doz sürdürülebilir) veya doktorun kararına bağlı olarak, doz bir seviye azaltılarak LENATU kullanımına devam edilebilir. Elektrolit anormallikleri düzeltilene kadar, şiddetli intravenöz hidrasyon sağlanmalı ve yerel bakım standardına göre uygun tıbbi tedavi sağlanmalıdır. Hiperürisemiyi azaltmak için rasburikaz tedavisi gerekebilir. Hastanın hastaneye kaldırılması hekimin kararına bağlı olacaktır.

2 ila 4. Derece klinik TLS'si olan hastalarda, lenalidomide ara verin ve haftalık veya klinik olarak belirtildiği gibi bir kimya paneli alın. Elektrolit anormallikleri düzeltilene kadar, şiddetli intravenöz hidrasyon sağlanmalı ve yerel bakım standardına göre uygun tıbbi tedavi sağlanmalıdır. Rasburikaz tedavisi ve hastaneye yatış hekimin kararına bağlı olacaktır. TLS 0. Derece'ye geri döndüğünde, LENATU'yu doktorun takdirine göre bir sonraki daha düşük dozda yeniden başlatılır (bkz. Bölüm 4.4).

- *Tümör alevlenme reaksiyonu*

Hekimin kararına bağlı olarak, ara verme veya değişiklik olmaksızın, 1. derece ya da 2. derece tümör alevlenme reaksiyonunun (TAR) olduğu hastalarda LENATU tedavisine devam edilebilir. Hekimin kararına bağlı olarak, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), sınırlı süreli kortikosteroidler ve/veya narkotik analjeziklerle tedavi uygulanabilir. Üçüncü veya 4. derece TAR'li hastalarda, TAR ≤1. dereceye dönene kadar LENATU ile tedavi durdurulur ve NSAID'ler kortikosteroidler ve /veya narkotik analjeziklerle tedavi başlanır. TAR ≤1. dereceye gerilediğinde, LENATU tedavisine siklusun geri kalanı için aynı doz seviyesinde yeniden başlanır. Hastalar, 1. ve 2. derece TAR'ye yönelik olarak kılavuzlara uygun şekilde semptomların kontrol altına alınması için tedavi edilebilirler (bkz. Bölüm 4.4).

Tüm endikasyonlar

LENATU ile ilişkili 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 LENATU tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anjiyoödem, anafilaktiktepki, 4. derece döküntü, eksfoliyatif veya büllöz döküntü durumunda veya Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile Seyreden İlaç Reaksiyonları (DRESS) şüphesi olduğunda LENATU tedavisi durdurulmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır.

Uygulama şekli:
LENATU kapsül, her günün yaklaşık aynı saatinde oral yolla alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir.

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

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

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

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

Multipl Miyelom

Böbrek fonksiyonu (Kl_{KR})	**Doz ayarlaması**
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg[*1]
Ağır derecede böbrek bozukluğunda (Kl_{KR} < 30 mL/dakika, diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg[2] veya Gün aşırı 15 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) (Kl_{KR} < 30 mL/dakika, diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

[*1]Eğer hasta tedaviye cevap vermiyorsa ve tedaviyi tolere ediyorsa, 2 siklus sonra doz günde bir defa 15 mg'a yükseltilebilir.
[2]7,5 mg kapsülün pazarda mevcut olduğu durumlarda

Miyelodisplastik Sendrom

Böbrek fonksiyonu (Kl_{KR})	**Doz ayarlaması**	
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Başlangıç dozu	Günde bir defa 5 mg
	Doz düzeyi -1*	Gün aşırı bir defa 5 mg
	Doz düzeyi -2*	Haftada iki defa 5 mg
Ağır derecede böbrek bozukluğunda (KlKR < 30 mL/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*	İki defa 5 mg
	Doz düzeyi -2*	Haftada bir defa 5 mg

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

Mantle Hücreli Lenfoma

Böbrek fonksiyonu (Cockcroft-Gault)	**Doz ayarlaması** (Tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde)
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 50$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg[1]
Ağır derecede böbrek bozukluğunda $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 7,5 mg[2] veya Gün aşırı 15 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde doz, diyalizden sonra uygulanmalıdır.

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

[2] 7 ,5 mg kapsülün pazarda mevcut olduğu durumlarda

Foliküler Lenfoma

Böbrek fonksiyonu (KI_{KR})	**Doz ayarlaması** (tekrarlanan 28 günlük siklusların 1 ila 21. günlerinde)
Orta derecede böbrek bozukluğunda ($30 \leq Kl_{KR} < 60$ mL/dakika)	Günde bir defa 10 mg[1,2]
Ağır derecede böbrek bozukluğunda $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektirmeyen)	Günde bir defa 5 mg
Son Evre Böbrek Hastalığı (ESRD) $Kl_{KR} < 30$ mL/dakika (diyaliz gerektiren)	Günde bir defa 5 mg. Diyaliz günlerinde, doz diyalizi takiben uygulanmadır.

[1] Hasta tedaviyi tolere ettiyse, doz 2 siklustan sonra günde bir kez 15 mg'a yükseltilebilir.

[2] Başlangıç dozu 10 mg olan hastalar için, 3 veya 4. derece nötropeni veya trombositopeni veya diğer 3 veya 4. Derece yönetmek için doz azaltılması durumunda. LENATU ile ilişki olduğuna karar verilen toksisite, iki günde bir 5 mg'ın veya günde bir kez 2,5 mg'ın altında doz uygulamayın.

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

Karaciğer yetmezliği:
LENATU karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çalışılmamıştır ve herhangi bir özel doz önerisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
LENATU güvenlilik kaygıları nedeniyle 18 yaşın altındaki çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
Mevcut farmakokinetik veriler, Bölüm 5.2'de açıklanmıştır. Lenalidomid klinik çalışmalarda 91 yaşına kadar olan multipl miyelomlu hastalarda, 95 yaşına kadar olan miyelodisplastik sendromlu hastalarda ve 88 yaşına kadar olan mantle hücreli lenfomalı hastalarda kullanılmıştır (bakınız bölüm 5. 1).

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

Yeni Tanı Almış Multipl Miyelom: Nakil için uygun olmayan hastalar
Tedavi planlanmadan önce 75 yaş ve üzeri yeni multipl miyelom tanısı konmuş hastalar dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde LENATU ile tedavi edilen 75 yaşından büyük hastalar için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

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

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

Önceden En Az Bir Tedavi Almış Multipl Miyelom
65 yaş veya üzeri multipl miyelom hastalarının oranı, lenalidomid/deksametazon ve plasebo/deksametazon grupları arasında anlamlı olarak farklı değildir. Bu hastalarla daha genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemektedir; bununla birlikte yaşlı kişilerin daha yatkın olduğu göz ardı edilmemelidir.

Miyelodisplastik Sendrom
LENATU ile tedavi edilen miyelodisplastik sendrom hastalarında, 65 yaş üzeri hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir.

Mantle Hücreli Lenfoma
LENATU ile tedavi edilen mantle hücreli lenfoma hastaları için, 65 yaş altındaki hastalar ile karşılaştırıldığında, 65 yaş ve üstü hastalarda güvenlilik ve etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir.

Foliküler lenfoma
Rituksimab ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen foliküler lenfoma hastaları için, advers olayların genel oranı 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında 65 yaş ve üstü hastalarda benzerdir. İki yaş grubu arasında etkililik açısından genel bir fark gözlenmemiştir.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Lenalidomid diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde verildiğinde, tedaviye başlamadan önce ilgili ürünlerin KÜB'ne bakılmalıdır.

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

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

Çocuk doğurma potansiyeli olmadığını gösteren güvenilir kanıtlara sahip hastaların dışındaki tüm hastalarda, Gebelik Önleme Programı koşullarına mutlaka tam olarak uyulmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olmayan kadınlar için kriterler:
Aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmadıkça, erkek hastanın eşinin ya da kadın hastanın çocuk doğurma potansiyelinin olduğu düşünülür:
- Yaş ≥ 50 ve doğal olarak ≥ l yıl amenore durumunda, (Kanser tedavisini takip eden veya laktasyon sürecindeki amenore çocuk doğurma potansiyelini dışlamaz.).
- Uzman bir jinekolog tarafından onaylanan prematüre over yetmezliği,
- Geçirilmiş bilateral salpingo-ooferektomi veya histerektomi,
- XY genotipi, Turner sendromu, uterus agenezisi.

Danışmanlık
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için aşağıdakilerin tümü sağlanmadıkça LENATU kullanımı kontrendikedir:
- Doğmamış çocuk için beklenen teratojenik riski anlaması,
- Tedaviye başlamadan en az 4 hafta önce, tüm tedavi boyunca ve tedavinin sonlanmasından en az 4 hafta sonrasına kadar, etkili bir doğum kontrol yönteminin kesintisiz olarak uygulanması gerektiğini anlaması,

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

LENATU alan erkek hastalar için farmakokinetik veriler, tedavi sırasında LENATU'nun insan semeninde aşırı derecede düşük düzeylerde bulunduğunu ve sağlıklı gönüllülerde, ilaç kesildikten 3 gün sonra insan semeninde tespit edilemediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Önlem olarak ve böbrek yetmezliği gibi uzamış eliminasyon zamanına sahip özel popülasyonlar dikkate alınarak LENATU alan tüm erkek hastalar aşağıdaki koşulları sağlamalıdır:
- Gebe veya çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda beklenen teratojenik riski anlamalı,
- Tedavi sırasında ve dozlara ara verildikten ve/veya tedavi kesildikten sonra en az 7 gün süreyle gebe bir kadınla veya etkili bir doğum yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda prezervatif kullanması (erkek vazektomi geçirmiş olsa dahi) gerektiğini anlamalı,
- LENATU kullandığı süre içinde ya da LENATU kullanmayı bıraktıktan kısa bir süre sonra eğer eşi gebe kalırsa, derhal tedaviden sorumlu hekime haber vermesi gerektiğini ve eşi için, değerlendirme ve tavsiye amacıyla teratoloji konusunda uzman ya da deneyimli bir hekime başvurması gerektiğini anlamalıdır.

İlacı reçete eden doktor, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için şunları sağlamalıdır:
- Hastanın Gebelik Önleme Programı'nın koşullarını yeterli derecede anlama kapasitesine sahip olduğundan ve bu koşullara uygun davranacağından emin olması,
- Hastanın önceden bahsedilen bu koşulları onaylamış olması.

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

Aşağıdakiler uygun doğum kontrol yöntemlerine örnek olarak değerlendirilebilir:
- İmplant,
- Levonorgestrel salan rahim içi araçlar (RİA),

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

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

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

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

Gebelik testi

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

Tedaviye başlanmadan önce

Tıbbi olarak doğrulanmış gebelik testi, LENATU 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 LENATU ile tedaviye başladığında gebelik olmadığını göstermelidir.

İzleme ve tedavinin sona ermesi

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

Ek önlemler

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

Hastalar tedavi sırasında ve LENATU'nun kesilmesinden en az 7 gün boyunca kan, meni veya sperm bağışı yapmamalıdır.

Sağlık çalışanları ve bakıcılar, blister veya kapsülü tutarken tek kullanımlık eldivenler giymelidir.

Hamile olan veya hamile olabileceğinden şüphelenen kadınlar, blister veya kapsülü ellememelidir (bkz. Bölüm 6.6).

Eğitim malzemeleri, reçeteleme ve dağıtım kısıtlamaları

LENATU'nun fetal maruziyetini önlemede hastalara yardımcı olmak amacıyla, Ruhsat Sahibi, LENATU'nun beklenen teratojenisitesi konusundaki uyarıları vurgulamak, tedaviye başlanmadan önce doğum kontrolü konusunda tavsiye sağlamak ve gebelik testinin gerekliliği konusunda rehberlik sağlamak için sağlık profesyonellerine eğitim malzemesi temin edecektir. İlacı reçete eden kişi beklenen teratojenik risk hakkında ve Gebelik Önleme Programı'nda belirtilen sıkı gebelik önleme tedbirleri hakkında hastaları bilgilendirmelidir ve her bir Ulusal Sağlık Otoritesi ile mutabakata varıldığı şekilde hastalara uygun hasta eğitim broşürü, hasta kartı ve/veya eşdeğer bir materyal sağlamalıdır. Her bir Ulusal Sağlık Otoritesi ile işbirliği içerisinde ulusal kontrollü dağıtım sistemi reçete edilme ve/veya dağıtım için hasta kartı ve/veya eşdeğer bir materyalin kullanımını ve endikasyonla ilgili bilgilerin toplanmasını içeren bir kontrollü erişim programı uygulanmıştır. Tercihen gebelik testi ve reçete yazma ile ilaç dağıtım işlemleri aynı gün olmalıdır. Lenalidomidin çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına dağıtımı, reçetenin yazılmasını takip eden 7 gün içinde ve tıbbi gözetim altında yapılan negatif sonuç veren bir gebelik testini takiben olmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için onaylanmış endikasyonların dozaj rejimlerine göre (bkz. bölüm 4.2) reçeteler maksimum 4 hafta tedavi ve diğer tüm hastalar için reçeteler maksimum 12 haftalık tedavi süresinde olabilir.

Diğer özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Miyokard infarktüsü

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

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar

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

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

Multipl miyelomlu hastalarda, lenalidomidin deksametazon ile kombinasyonu, artmış arteriyel tromboembolizm (ağırlıklı olarak Miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olay) riski ile ilişkilidir ve lenalidomidin prednisolon ve melfalan ile kombinasyonunda daha az görülür. Lenalidomid kombinasyon tedavisi ile tedavi edilenlere kıyasla Lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında arteriyel tromboemboli riski daha düşüktür.

Sonuç olarak, tromboembolizm için bilinen risk faktörleri olan hastalar - önceden geçirilmiş tromboz hali de dahil edilerek - yakından izlenmelidir. Değiştirilebilecek tüm risk faktörlerini en aza indirmek üzere gereken yapılmalıdır (örn. sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi). Eşzamanlı eritropoetik ilaç kullanımı veya geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü de bu hastalarda trombotik riski artırabilir. Bu nedenle, eritropoetik ilaçlar veya hormon replasman tedavisi gibi tromboz riskini artırabilen diğer ilaçlar, deksametazon ile birlikte LENATU 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 antikogülasyon tedavisi ile stabil hale geldiğinde ve tromboembolik olay komplikasyonları kontrol altına alındığında, LENATU tedavisi risk yarar değerlendirmesine bağlı olarak orijinal dozda tekrar başlatılabilir. Hasta, LENATU tedavisi sırasında antikoagülasyon tedavisine devam etmelidir.

Pulmoner hipertansiyon
Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan pulmoner hipertansiyon vakaları bildirilmiştir. LENATU tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında hastalar altta yatan kardiyopulmoner hastalığın belirti ve semptomları açısından değerlendirilmelidir.

Nötropeni ve trombositopeni
LENATU'nun en büyük doz kısıtlayıcı toksisitesi nötropeni ve trombositopenidir. LENATU tedavisinin başlangıcında, ilk 8 hafta boyunca her hafta ve ardından ayda bir kez sitopenileri izlemek amacıyla diferansiyel sayımı ile lökosit sayımı, trombosit sayımı, hemoglobin ve hematokrit dahil tam kan sayımı yapılmalıdır. Mantle hücreli lenfoma hastalarında, takip

programı 3. ve 4. sikluslarda her 2 haftada bir ve ardından her siklusun başlangıcında olmalıdır. Foliküler lenfomada, izleme şeması 1. siklusun ilk 3 haftası (28 gün) için haftalık olarak, 2 ile 4. kürler arasında 2 haftada bir ve daha sonra her siklusun başlangıcında olmalıdır. Dozda kesilme ve / veya dozda azaltma gerekebilir (bakınız bölüm 4.2).

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

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

LENATU'nun diğer miyelosüpresif ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

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

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

Genel olarak OKHT geçirmiş yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında, Lenalidomid idamesinin değerlendirildiği 2 çalışmada (sırasıyla; CALGB 100104'te %32,1 karşısında %26,7 [idame tedavisinden sonra %16,1 karşısında %1,8] ve IFM 2005-02'de %16,4 karşısında %0,7) lenalidomid idame kollarında, plasebo idame kolları ile karşılaştırıldığında, 4. derece nötropeni daha yüksek bir sıklıkla gözlenmiştir. Tedaviden kaynaklanan ve lenalidomid kesilmesine neden olan nötropeni advers olayları sırasıyla CALGB 100104'te hastaların %2,2'sinde ve IFM 2005- 02'de hastaların %2,4'ünde bildirilmiştir. Dördüncü derece febril (ateşli) nötropeni her iki çalışmada da lenalidomid idame kolları ile plasebo idame kolları arasında benzer sıklıklarda bildirilmiştir (%0,4 karşısında %0,5 [idame tedavisi başladıktan sonra CALGB 100104'te %0,4 karşısında %0,5] ve IFM 2005- 02'de %0,3 karşısında %0). Hastalara, ateşli epizodu derhal bildirmeleri söylenmelidir; tedaviye ara vermek ve/veya dozu azaltmak gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

semptomları açısından dikkatli olmaları tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.8 Hemorajik hastalıklar).

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

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

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

Yeni tanı almış multipl miyelom: Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan hastalarda düşük dozda deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu

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

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

Yeni tanı almış *multipl miyelom: Otolog Kök hücre transplantasyona (OKTH) uygun olmayanhastalarda melphalan ve prednizon ile lenalidomid kombinasyonu*
Yeni tanı konmuş multipl miyelom hastalarında yapılan klinik çalışmalarda *lenalidomid* 'nun melfalan ve prednizon ile kombinasyonu, *lenalidomid* içermeyen tedavi şemalarına göre daha yüksek 4. Derece nötropeni insidansı ile ilişkili bulunmuştur [Melfalan (M), prednizon (P) ve *lenalidomid* (L) kombinasyonunu (MPL), *lenalidomid* (L) monoterapisinin takip ettiği (MPR+R) ve melfalan, prednizon, *lenalidomid* kombinasyonunu (MPL) plasebonun (p) takip ettiği (MPR+p) *lenalidomid* içeren tedavi şemalarında (MPL+L ve MPL+L) 4. derece nötropeni insidansı %34.1 iken melfalan, prednizon ve plasebo (MPp) kombinasyonunu plasebonun takip ettiği (MPp+p) tedavi şemasını alan hastalarda %7.8 olarak gerçekleşmiştir; bkz. Bölüm 4.8]. 4. derece febril nötropeni atakları seyrek olarak gözlenmiştir (MPp+p ile tedavi edilen hastalarda %0.0'a kıyasla MPL+L/MPL+p ile tedavi edilen hastalarda %1,7; bkz. Bölüm 4.8).

Lenalidomid'in melfalan ve prednizon ile multipl miyelom hastalannda kombinasyonu, daha yüksek 3.derece ve 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (MPp+p ile tedavi edilen

hastalarda %13.7 ilekarşılaştırıldığında MPL+L/MPL+p ile tedavi edilen hastalarda %40,4; bkz. Bölüm 4.8).

- *Multipl miyelom: önceden en az bir tedavi almış hastalar*

Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, önceden en az bir tedavi almış multipl miyelom hastalarında daha yüksek 4. derece nötropeni insidansıyla 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 insidansıyla 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).

- *Miyelodisplastik sendrom*

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

- *Mantle hücreli lenfoma*

MHL hastalarında lenalidomid tedavisi, kontrol kolundaki hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda 3. ve 4. derece nötropeni ve trombositopeni insidansıyla ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.8).

- *Foliküler lenfoma*

Folliküler lenfoma hastalarında lenalidomidin rituksimab ile kombinasyonu, plasebo / rituksimab kolundaki hastalara ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir oranda 3. veya 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir. Febril nötropeni ve 3 veya 4. derece trombositopeni, lenalidomid / rituksimab kolunda daha yaygın olarak gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

<u>Tiroid bozuklukları</u>

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.

<u>Periferik nöropati</u>

Lenalidomid yapısal olarak ağır periferik nöropatiyi indüklediği bilinen talidomide benzerdir.

Yeni tanı almış multipl miyelomun tedavisinde lenalidomid'in deksametazon ya da melfalan ve prednizolon ile kombine tedavisi ya da lenalidomid'in monoterapisi ya da uzun süreli lenalidomid'in kullanımına bağlı olarak periferal nöropatide herhangi bir artış olmamıştır. Multipl miyelom hastalarında lenalidomidin intravenöz bortezomib ve deksametazon ile

kombinasyonu, daha yüksek bir periferik nöropati sıklığı ile ilişkilidir. Bortezomib subkutan olarak uygulandığında sıklığı daha düşüktür. Ek bilgi için bölüm 4.8 ve bortezomib KÜB'ne bakınız.

Tümör alevlenme reaksiyonu ve tümör lizis sendromu

Lenalidomid anti-neoplastik aktiviteye sahip olduğu için, tümör lizis sendromunun (TLS) komplikasyonları meydana gelebilir. Ölümcül vakalar da dahil olmak üzere, TLS ve tümör alevlenme reaksiyonu (TAR) vakaları rapor edilmiştir (bkz bölüm 4.8). TLS ve TAR riski taşıyan hastalar, tedavi öncesinde yüksek tümör yükü bulunan hastalardır. Bu hastalarda LENATU'ya başlanırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, özellikle ilk siklus veya doz yükseltme sırasında yakından takip edilmeli ve uygun tedbirler alınmalıdır.

- *Mantle hücreli lenfoma*

TAR için dikkatli bir takip ve değerlendirme önerilmektedir. Tanıda mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks'i (MIPI) yüksek olan ya da başlangıçta kitlesel hastalığı (en uzun çapı ≥7 cm olan en az bir lezyon) olan hastalar TAR riski altında olabilirler. Tümör alevlenme reaksiyonu hastalık ilerlemesini taklit edebilir. MHL-001 ve MHL-002 çalışmasında 1. derece ve 2. derece TAR gelişmiş hastalar, TAR semptomlarına yönelik olarak kortikosteroidler, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve/veya narkotik analjezikler ile tedavi edilmiştir. TAR için terapötik önlem alma kararı, her bir hastada dikkatli bir klinik değerlendirme yapıldıktan sonra alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

- *Foliküler lenfoma*

TAR için dikkatli bir takip ve değerlendirme önerilmektedir. Tümör alevlenmesi hastalık ilerlemesini taklit edebilir. 1. ve 2. derece TAR gelişmiş hastalar, TAR semptomlarının yönetimi için kortikosteroidler, NSAİİ'ler ve / veya narkotik analjeziklerle tedavi edilmiştir. TAR için terapötik önlemler alma kararı, her bir hastanın dikkatli klinik değerlendirmesinden sonra verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

TLS için dikkatli bir takip ve değerlendirme önerilmektedir. Hastalar, klinik olarak belirtildiği gibi ilk siklus sırasında veya daha uzun süre boyunca haftalık kimya panellerine ek olarak iyi hidrate edilmeli ve TLS profilaksisi almalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Tümör yükü

- *Mantle hücreli lenfoma*

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

Erken ölüm

MHL-002 çalışmasında erken (20 hafta içinde) ölümlerde genel olarak belirgin bir artış meydana gelmiştir. Başlangıçta yüksek tümör yükü bulunan hastalar, erken ölüm açısından daha yüksek bir risk altındadır; lenalidomid kolunda 16/81 (%20) erken ölüm ve kontrol

kolunda 2/28 (%7) erken ölüm meydana gelmiştir. 52 haftalık dönemde elde edilen rakamlar sırasıyla 32/81 (%40) ve 6/28'dir (%21) (bkz. Bölüm 5.1).

Advers olaylar

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

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

Alerjik reaksiyonlar ve şiddetli deri reaksiyonları

Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon ve Stevens Johnson (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS gibi ciddi deri reaksiyonlarını içeren alerjik reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar reçete eden doktor tarafından bu reaksiyonların işaretve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve eğer bu semptomlar gelişirse derhal tıbbi yardım almaları hastalara anlatılmalıdır. Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon, eksfolyatif veya büllöz döküntü durumunda veya SJS, TEN ya da DRESS'ten şüphesi olduğunda lenalidomid kullanımı bırakılmalı ve bu reaksiyonların düzelmesinin ardından tekrar başlatılmamalıdır. Şiddete bağlı olarak deri reaksiyonlarının diğer formları için lenalidomid tedavisine ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Daha önce talidomid ile tedavi edilirken alerjik reaksiyon gösteren hastalar, literatürde lenalidomid ve talidomid arasında olası bir çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan yakından takip edilmelidir.

Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır.

İkincil Primer Maligniteler

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

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

Prednizon ile kombinasyon halinde melfalan (yılda- her 100 kişide 0.74) alan hastalar ile karşılaştırıldığında, melfalan ve prednizon (yılda- her 100 kişide 1,57) ile kombinasyon halindelenalidomid (9 siklus) alan hastalarda katı tümör SPM hastalığı görülüş oranında 2,12 kat artışgözlenmiştir.

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

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

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

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

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

Lenalidomid ile gerek melfalan ile kombinasyon halinde gerekse yüksek doz melfalan ve otolog kök hücre naklinin hemen sonrasında tedaviye başlanmadan önce, hematolojik ikinci primer malignite ortaya çıkma riski dikkate alınmalıdır. Hekimler tedavi öncesinde ve sırasında, standart kanser taramaları kullanarak, hastaları ikincil 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).

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

Foliküler lenfomada ikinci primer maligniteler
Foliküler lenfoma hastalarını içeren relaps / refrakter bir iNHL çalışmasında, plasebo / rituksimab koluna kıyasla lenalidomid / rituksimab kolunda ikincil primer maligniteler riskinde artış gözlenmemiştir. Hematolojik AML ikincil primer maligniteler, lenalidomid / rituksimab kolunda 100 kişi-yılı başına 0,29'da meydana gelirken, plasebo / rituksimab alan hastalarda 100 kişi-yılı başına 0,29 olarak görülmüştür. Lenalidomid / rituksimab kolunda hematolojik artı solid tümör ikincil primer malignitelerin (melanom dışı deri kanserleri hariç) insidans oranı, 30,59 aylık medyan takip süresinde (0,6 ile 50,9 ay arasında) plasebo / rituksimab alan hastalarda 100 kişi yılı başına 1,17'ye kıyasla, lenalidomid/rituksimab kolunda 100 kişi-yılı başına 0,87 idi.

Melanom dışı deri kanserleri, tanımlanmış risklerdir ve deri veya bazal hücreli karsinomların skuamöz hücreli karsinomlarını içerir.

Hekimler, ikincil primer malignitelerin gelişimi için hastaları izlemelidir. Lenalidomid tedavisi düşünüldüğünde hem lenalidomidin potansiyel faydası hem de ikincil primer malignite riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer Bozuklukları
Kombinasyon tedavisinde lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda ölümcül vakaları da içeren hepatik yetmezlik bildirilmiştir: akut hepatik yetmezlik, toksik hepatit, sitolitik hepatit, kolestatik hepatit ve karma sitolitik/kolestatik hepatit bildirilmiştir. İlaçla indüklenen şiddetli hepatotoksisitenin mekanizması halen bilinmemekle birlikte, bazı vakalarda önceden mevcut

viral karaciğer hastalığı, başlangıç karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik ve antibiyotiklerle tedavi muhtemel risk faktörleri olabilir.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri yaygın olarak bildirilmiştir ve genellikle asemptomatik olup, doz uygulamasına ara verilmesi ile geri dönüşümlüdür. Parametreler, başlangıç değerlerine geri döndüğünde daha düşük bir dozla tedavi düşünülebilir.

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

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

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

Bazı viral reaktivasyon vakalarının ölümcül sonuçları bulunmaktadır.

Bazı herpes zoster reaktivasyon vakaları, lenalidomid tedavisinin geçici olarak durdurulmasını veya kalıcı olarak kesilmesini gerektirecek şekilde uygun antiviral tedavi ihtiyacı duyulan yaygın herpes zoster, menenjit herpes zoster veya oftalmik herpes zoster ile sonuçlanmıştır.

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

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

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

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

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

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

Laktoz intoleransı
LENATU kapsüller susuz laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir kapsül başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

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, CYP2Cl9 ve CYP3A4/5'i indüklememiştir. Bu nedenle, lenalidomidin tek başına uygulandığı durumlarda, hormonal kontraseptifler dahil olmak üzere tıbbi ürünlerin 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

Günde bir kez lenalidomid 10 mg ile birlikte uygulanması, digoksinin (0,5 mg, tek doz) plazma konsantrasyonunu %90 GA (güven aralığı) ile %14 artırmıştır [%0,52 - %28,2]. Etkinin klinik kullanımda (daha yüksek lenalidomid dozları ve deksametazon ile birlikte tedavi) farklı olup olmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle, lenalidomid tedavisi sırasında digoksin konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Statinler

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

Deksametazon

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

P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile etkileşimler

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi X'tir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavinin 4 hafta öncesinden başlayarak, tedavi süresince ve tedavinin ardından 4 haftaya kadar etkili doğum kontrol yöntemi uygulamak zorundadır. Eğer LENATU ile tedavi gören kadınlarda gebelik oluşursa, tedavi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve öneriler için teratoloji konusunda tecrübeli veya uzman bir doktora yönlendirilmelidir.

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

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

Gebelik dönemi
Lenalidomidin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açması beklenmektedir.

LENATU 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, talidomid kullanımında tanımlananlara benzer maymunlarda malformasyonları indüklemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, lenalidomidin teratojenik etki göstermesi beklenir ve lenalidomid gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Lenalidomidin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle LENATU tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme Yeteneği/Fertilite
500 mg/kg'a (vücut yüzey alanına göre 25 mg ve 10 mg insan dozlarının sırasıyla yaklaşık 200 ila 500 katı) kadar olan lenalidomid dozları ile sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışması fertilite üzerinde advers bir etki oluşturmamış ve ebeveynlerde de toksik etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Lenalidomidin araç ve makine kullanım yeteneği üzerine hafif ya da orta derecede etkisi bulunmaktadır. Lenalidomid kullanımında yorgunluk, sersemlik, uyku hali, baş dönmesi, vertigo ve bulanık görme bildirilmiştir. Bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkat edilmesi önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti

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

Plaseboya kıyasla lenalidomid ile daha sık gözlenen ciddi advers reaksiyonlar (≥%5) şunlardır:
- Pnömoniler (%10,6; kombine dönem) IFM 2005-02'den
- Akciğer enfeksiyonu (%9,4 [idame tedavisi başladıktan sonra %9,4]) CALGB 100104'ten

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

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

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

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

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

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

Düşük doz deksametazon ve lenalidomid kombinasyonu ile tedavi edilen, OKHT uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında
Melfalan, prednizon ve talidomid (MPT) ile karşılaştırıldığında düşük doz deksametazon (Rd ve Rd18) ile kombinasyon halinde lenalidomid ile daha sık görülen ciddi advers reaksiyonlar (≥5%):

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

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

Yeni tanı konmuş *multipl miyelom: Melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen transplant için uygun olmayan hastalar*
Melfalan, prednizon ve lenalidomidin ardından lenalidomid idam esi (MPR +R) veya melfalan, prednizon ve lenalidomidin ardından plasebo (MPR+p) ile melfalan, prednizon ve plasebo ve ardından plasebo (MPp+p) ile daha sık (≥ %5) gözlenen ciddi advers reaksiyonlar şunlardır:

• Febril (ateşli) nötropeni (%6.0)
• Anemi (%5.3)

MPR+R veya MPR+p ile MPp+p'den daha sık gözlenen advers reaksiyonlar şunlardır: nötropeni (%83,3), anemi (%70,7), trombositopeni (%70,0), lökopeni (%38,8), kabızlık (%34,0), ishal (%33,3), döküntü (%28,9), ateş (%27,0), periferik ödem (%25,0), öksüıük (%24,0), iştah azalması (%23,7) ve asteni (%22,0).

Önceden en az bir tedavi almış multipl miyelom
İki adet faz 3 plasebo-kontrollü çalışmada, multipl miyelomlu 353 hastaya lenalidomid/deksametazon kombinasyonu ve 351 hastaya plasebo/deksametazon kombinasyonu uygulanmıştır.

Plasebo/deksametazon kombinasyonununa göre lenalidomid/deksametazon kombinasyonunda daha sık gözlenen en şiddetli advers reaksiyonlar şunlardır:
- Venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner emboli) (bkz. Bölüm 4.4),

- 4. derece nötropeni (bkz. Bölüm 4.4).

Birleştirilen multipl miyelom klinik çalışmalarında (MM-009 ve MM-010) plasebo ve deksametazona kıyasla lenalidomid ve deksametazon ile daha sık gözlenen advers reaksiyonlar, yorgunluk (%43,9), nötropeni (%42,2), kabızlık (%40,5), diyare (%38,5), kas krampı (%33,4), anemi (%31,4), trombositopeni (%21,5) ve deri döküntüsüdür (%21,2).

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

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

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

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

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

MHL-002 çalışmasında kontrol kolu ile karşılaştırıldığında lenalidomid kolunda daha sık gözlenen (en az %2 farklılık) ciddi advers reaksiyonlar aşağıdakilerdir:
- Nötropeni (%3,6)
- Pulmoner embolizm (%3,6)
- Diyare (%3,6)

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

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

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

Foliküler lenfoma
Önceden tedavi edilmiş foliküler lenfomalı hastalarda rituksimab ile kombinasyon halinde lenalidomidin genel güvenlilik profili, randomize, kontrollü bir faz 3 çalışma olan NHL-007'deki 294 hastadan alınan verilere dayanmaktadır. Buna ek olarak, destekleyici çalışma NHL-008'den elde edilen advers reaksiyonlar da Tablo 5'e dahil edilmiştir.

NHL-007 çalışmasında plasebo / rituksimab kolu ile karşılaştırıldığında lenalidomid/ rituksirnab kolunda daha sık gözlenen (en az %1 farklılık) ciddi advers reaksiyonlar aşağıdakilerdir:
- Febril nötropeni (%2,7)
- Pulmoner embolizm (%2,7)
- Pnömoni (%2,7)

NHL-007 çalışmasında, lenalidomid / rituksimab kolunda plasebo / rituksimab koluna kıyasla (kollar arasında en az %2 daha yüksek sıklıkta) kıyasla daha sık gözlenen advers reaksiyonlar nötropeni (%58,2), ishal (%30,8), lökopeni(%28,8), kabızlık (%21,9), öksürük (%21,9) ve yorgunluk (%21,9) idi.

<u>İstenmeyen reaksiyonların tablolaştırılmış listesi</u>
Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar sistem, organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmektedir. Advers reaksiyonlar her bir sıklık gruplaması içinde, azalan ciddiyet sırasıyla sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1 /10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (izole raporlar dahil <1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden yola çıkarak tahmin edilemiyor).

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

Multipl miyelomda lenalidomid monoterapisi için tablolaştırılmış özet
Aşağıda verilen tablo, OKHT geçirmiş lenalidomid idame tedavisi alan hastalarla yürütülen yeni tanı almış multipl miyelom çalışmaları sırasında toplanan verilerden çıkarılmıştır. Veriler,

pivot multipl miyelom çalışmalarında plasebo kolları karşısında hastalık progresyonuna kadar devam eden lenalidomid içeren kollardaki daha uzun tedavi süresi için düzeltilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

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

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

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

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

***** Sadece ciddi advers ilaç reaksiyonları için geçerlidir

^ Bkz. Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı.

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

b "Sepsis" kombine advers olay ifadesi şu tercih edilen terimleri kapsar: Bakteriyel sepsis, Pnömokokkal sepsis, Septik şok, Stafilokokkal sepsis

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

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

Multipl Miyelom kombinasyon tedavisi için tablolaştırılmış özet

Aşağıdaki tablo kombinasyon tedavisi ile multipl miyelom çalışmaları sırasında toplanan verilerden elde edilmiştir. Veriler, pivotal multipl miyelom çalışmalarındaki karşılaştırma kollarına karşılık hastalık ilerlemesine kadar devam eden lenalidomid içeren tedavi kollarındaki daha uzun tedavi sürelerine göre ayarlanmamıştır. (bkz. Bölüm 5.1).

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

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık**	**Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Pnömoni[◊,◊◊], üst solunum yolu enfeksiyonu[◊], bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◊], nazofarenjit, farenjit bronşit[◊], rinit Yaygın: Sepsis[◊,◊◊], akciğer enfeksiyonu[◊◊], idrar yolu enfeksiyonu[◊◊], sinüzit[◊]	Yaygın: Pnömoni[◊,◊◊], bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◊], selülit[◊], sepsis[◊,◊◊], akciğer enfeksiyonu[◊◊], bronşit[◊], solunum yolu enfeksiyonu[◊◊], idrar yolu enfeksiyonu[◊◊], enfeksiyöz enterekolit
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	Yaygın olmayan: Bazal hücreli karsinoma[^,◊] skuamöz deri kanseri[^◊*]	Yaygın: Akut miyeloid lösemi[◊], miyelodisplastik sendrom[◊], skuamöz deri kanseri[^,◊,**] Yaygın olmayan: T-hücre tipi akut lösemi[◊], Bazal hücreli karsinoma[^,◊], tümör lizis sendrom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Nötropeni[^,◊,◊◊], trompositopeni[^,◊,◊◊], anemi[◊], hemorajik hastalık[^], lökopeni, lenfopeni Yaygın: Febril nötropeni[^,◊], pansitopeni[◊] Yaygın olmayan: Hemoliz, otoimmün hemolitik anemi, hemolitik anemi	Çok yaygın: Nötropeni[^,◊,◊◊], trombositopeni[^,◊,◊◊], anemi[◊], lökopeni, lenfopeni Yaygın: Febril nötropeni[^,◊], pansitopeni[◊], hemolitik anemi Yaygın olmayan: Hiperkoagülasyon, Koagülopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık[^]	
Endokrin hastalıkları	Yaygın: Hipotiroidizm	

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: Hipokalemi[◊,◊◊], hiperglisemi[◊], hipoglisemi, hipokalsemi[◊], hiponatremi[◊], dehidratasyon[◊◊], iştah azalması[◊◊], kilo kaybı Yaygın: Hipomagnezemi, hiperürisemi, hiperkalsemi[+]	Yaygın: Hipokalemi[◊,◊◊], hiperglisemi, hipokalsemi[◊], diyabet[◊], hipofosfatemi, hiponatremi[◊], hiperürikemi, gut, dehidratasyon[◊◊], iştah azalması[◊◊], kilo kaybı
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın: Depresyon, uykusuzluk, Yaygın olmayan: Libido kaybı	Yaygın: Depresyon, uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Periferik nöropatiler[◊◊], parestezi, baş dönmesi[◊◊], tremor, tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı Yaygın: Ataksi, denge bozukluğu, senkop[◊◊], nevralji, distezi	Çok yaygın: Periferik nöropatiler[◊◊] Yaygın: Serebrovasküler olaylar[◊], baş dönmesi[◊◊], senkop[◊◊], nevralji Yaygın olmayan: İntrakranial hemoraji[^], geçici iskemik atak, serebral iskemi
Göz hastalıkları	Çok yaygın: Katarakt, bulanık görme Yaygın: Azalmış görme keskinliği	Yaygın: Katarakt Yaygın olmayan: Körlük
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: Sağırlık (Hipoaküs Dahil), kulak çınlaması	
Kardiyak hastalıklar	Yaygın: Atriyal fibrilasyon[◊,◊◊], bradikardi Yaygın olmayan: Aritmi, QT uzaması, atriyal çarpıntı, ventriküler ekstrasistoller	Yaygın: Miyokard infarktüsü (akut dahil)[^,◊], atriyal fibrilasyon[◊,◊◊], konjestif kardiyak yetmezlik[◊], taşikardi, kardiyak yetmezlik[◊,◊◊], miyokardiyal iskemi[◊]

Vasküler hastalıklar	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar[^], başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm[^,◊,◊◊], hipotansiyon[◊◊] Yaygın: Hipertansiyon, ekimoz[^]	Çok yaygın: Venöz tromboembolik olaylar[^], başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm[^,◊,◊◊] Yaygın: Vaskülit, hipotansiyon[◊◊], hipertansiyon Yaygın olmayan: İskemi, periferik iskemi, intrakraniyal venöz sinüs trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Dispne[◊,◊◊], epistaksis[^], öksürük Yaygın: Disfoni	Yaygın: Solunum sıkıntısı[◊], dispne[◊,◊◊], Pleuritik ağrı[◊◊] , hipoksi[◊◊]
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare[◊,◊◊], konstipasyon[◊], abdominal ağrı[◊◊], kusma[◊◊], bulantı, dispepsi, ağız kuruluğu, stomatit Yaygın: Gastrointestinal hemoraji (rektal hemoraji, hemoroidal hemoraji, peptik ülser hemoraji ve dişeti kanaması dahil)[^◊◊], disfaji Yaygın olmayan: Kolit, çekum iltihabı	Yaygın: Gastrointestinal hemoraji[^,◊,◊◊], ince bağırsak tıkanıklığı[◊◊], diyare[◊◊], konstipasyon[◊], karın ağrısı[◊◊], bulantı, kusma[◊◊]
Hepatobiliyer hastalıklar	Çok yaygın: Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış Yaygın: Hepatoselüler yaralanma[◊◊], anormal karaciğer fonksiyon testleri[◊◊], hiperbilirubinemi Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği[^]	Yaygın: Kolestaz[◊], hepatotoksisite, hepatoselüler yaralanma[◊◊], Alanin aminotransferazda artış, anormal karaciğer fonksiyon testleri[◊] Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği[^]

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Deri döküntüleri[◊◊], piruritus Yaygın: Ürtiker, hiperhidroz, deri kuruluğu, deride hiperpigmentasyon, egzama, eritem Yaygın olmayan: Eozinofili ve sistemik semptomları olan ilaç döküntüsü[◊◊], ciltte renk değişikliği, fotosensitivite reaksiyonu	Yaygın: Deri döküntüleri[◊◊] Yaygın olmayan: Eozinofili ve sistemik semptomları olan ilaç döküntüsü[◊◊]
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Kas güçsüzlüğü[◊◊], kas spazmları, kemik ağrısı[◊], kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı (sırt ağrısı dahil[◊,◊◊]), ekstremitede ağrı, miyalji, artralji[◊] Yaygın: Eklem şişmesi,	Yaygın: Kas güçsüzlüğü[◊◊], kemik ağrısı[◊], kas-iskelet ve bağ dokusu ağrısı ve rahatsızlığı (sırt ağrısı dahil[◊,◊◊]) Yaygın olmayan: Eklem şişmesi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın: Böbrek yetmezliği (akut dahil)[◊,◊◊] Yaygın: Hematüri[^], İdrar retansiyonu, İdrar kaçırma Yaygın olmayan: Edinilen Fanconi sendromu	Yaygın olmayan: Renal tübüler nekroz
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın: Erektil disfonksiyon	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk◊,◊◊, ödem (periferik ödem dahil), Pireksi◊,◊◊, asteni, influenza benzeri hastalık sendromları hastalık sendromu (pireksi dahil, öksürük, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı ve titizlik) Yaygın: Göğüs ağrısı◊,◊◊, letarji	Çok yaygın: Yorgunluk◊,◊◊ Yaygın: Periferik ödem, pireksi◊,◊◊, asteni
Araştırmalar	Çok yaygın: Kanda alkalen fosfataz artışı Yaygın: C-reaktif protein artışı	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar	Yaygın: Düşme, kontüzyon^	

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

^ Bkz. Bölüm 4.8-Seçilmiş yan etkilerin tanımı

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

+ Yalnızca ciddi advers ilaç reaksiyonları için geçerlidir.

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

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

Monoterapi özet tablo

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

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

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık**	**Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık**

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◊]	Çok yaygın: Pnömoni[◊] Yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◊], bronşit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Trombositopeni[^,◊], nötropeni[^,◊], anemi[◊], lökopeni	Çok yaygın: Trombositopeni[^,◊], nötropeni[^,◊], anemi[◊], lökopeni Yaygın: Febril nötropeni[^,◊]
Endokrin hastalıkları	Çok yaygın: Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: İştah azalması Yaygın: Aşırı demir yükü, kilo azalması	Yaygın: Hiperglisemi[◊], iştah azalması
Psikiyatrik hastalıklar		Yaygın: Duygu durum değişikliği[◊,~]
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı Yaygın: Parestezi	
Kardiyak hastalıklar		Yaygın: Akut miyokard infarktüsü[^,◊], atriyal fibrilasyon[◊], kardiyak yetmezlik[◊]
Vasküler hastalıklar	Yaygın: Hipertansiyon, hematom	Yaygın: Venöz tromboembolik olaylar, başlıca derin ven trombozu ve pulmoner embolizm[^,◊]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Epistaksis[^]	

Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare◊, abdominal ağrı (üst dahil), bulantı, kusma, konstipasyon Yaygın: Ağız kuruluğu, dispepsi	Yaygın: Diyare◊, bulantı, diş ağrısı
Hepato-bilier hastalıklar	Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Yaygın: Anormal karaciğer laboratuvar testleri
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Deri döküntüleri, deri kuruluğu, pruritus	Yaygın: Deri döküntüleri, pruritus
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Kas spazmları, kas-iskelet ağrısı (sırt ağrısı◊ ve ekstremitelerde ağrı dahil), artralji, miyalji	Yaygın: Sırt ağrısı◊
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Yaygın: Böbrek yetmezliği◊
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk, periferik ödem, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi, öksürük, faranjit, miyalji, kas-iskelet ağrısı, baş ağrısı dahil)	Yaygın: Pireksi
Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre ait komplikasyonlar		Yaygın: Düşme

^ Bakınız Bölüm 4.8 Seçili advers reaksiyonların tanımı.

◊ Miyelodisplastik sendrom klinik çalışmalarında ciddi olarak bildirilen advers olaylar.

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

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

Miyelodisplastik sendrom için uygulanan algoritma:

- Miyelodisplastik sendrom faz 3 çalışması (çift kör güvenlilik popülasyonu; en az 2 gönüllüde ortaya çıkan başlangıç doz rejimine göre lenalidomid 5/10 mg ve plasebo arasında farklılık)

- Lenalidomid alan gönüllülerin ≥%5'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az %2 farklılık
- Lenalidomid alan gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az %1 farklılık
- Lenalidomid alan gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ve plasebo arasında oransal olarak en az %1 farklılık

- Miyelodisplastik sendrom faz 2 çalışması
  - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin ≥%5'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar
  - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
  - Lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerin %1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar.

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

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık**	**Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◊], nazofarenjit, pnömoni[◊] Yaygın: Sinüzit	Yaygın: Bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonları (oportunistik enfeksiyonlar dahil)[◊], pnömoni[◊]
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	Yaygın: Tümör alevlenme reaksiyonu	Yaygın: Tümör alevlenme reaksiyonu, skuamöz deri kanseri[^,◊], bazal hücreli karsinoma[^,◊]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Trombositopeni[^], nötropeni[^,◊], lökopeni[◊], anemi[◊] Yaygın: Febril nötropeni[^,◊]	Çok yaygın: Trombositopeni[^], nötropeni[^,◊], anemi[◊] Yaygın: Febril nötropeni[^,◊], lökopeni[◊]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın: İştah azalması, kilo azalması, hipokalemi Yaygın: Dehidratasyon[◊]	Yaygın: Dehidratasyon[◊], hiponatremi, hipokalsemi

Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın: İnsomnia	
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: Tat alma duyusunun bozulması, baş ağrısı, periferik nöropati	Yaygın: Periferik duysal nöropati, letarji
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın: Vertigo	
Kardiyak hastalıklar		Yaygın: Miyokard infarktüsü[^,◊] (akut dahil), kardiyak yetmezlik
Vasküler hastalıklar	Yaygın: Hipotansiyon[◊]	Yaygın: Derin ven trombozu[◊], pulmoner embolizm[^,◊], hipotansiyon[◊]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Çok yaygın: Dispne[◊]	Yaygın: Dispne[◊]
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın: Diyare[◊], bulantı[◊], kusma[◊], konstipasyon Yaygın: Karın ağrısı[◊]	Yaygın: Diyare[◊], karın ağrısı[◊], konstipasyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın: Deri döküntüleri (alerjik dermatit dahil), pruritus Yaygın: Gece terlemesi, cilt kuruluğu	Yaygın: Deri döküntüleri
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın: Kas spazmı, sırt ağrısı Yaygın: Artralji, ektremitelerde ağrı, kas güçsüzlüğü[◊]	Yaygın: Sırt ağrısı, kas güçsüzlüğü[◊], artralji, ekstremitelerde ağrı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Yaygın: Böbrek yetmezliği[◊]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın: Yorgunluk, asteni◊, periferik ödem, influenza benzeri hastalık sendromları (pireksi◊, öksürük dahil) Yaygın: Soğuk algınlığı nöbeti	Çok yaygın: Ateş◊, asteni◊, yorgunluk

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

◊ Mantle hücreli lenfoma ile ilgili klinik çalışmalarda ciddi olarak bildirilen advers olaylar

Mantle hücreli lenfoma için uygulanan algoritma:

- Mantle hücreli lenfoma kontrollü faz 2 çalışması
  - Lenalidomid kolundaki gönüllülerin ≥%5'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar ve lenalidomid ve kontrol kolu arasında oransal olarak en az %2 farklılık
  - Lenalidomid kolundaki gönüllülerin ≥%1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar ve lenalidomid ve kontrol kolu arasında oransal olarak en az %1 farklılık
  - Lenalidomid kolundaki gönüllülerin ≥%1'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar ve lenalidomid ve kontrol kolu arasında oransal olarak en az %1 farklılık

- Mantle hücreli lenfoma tek kol faz 2 çalışması
  - Gönüllülerin ≥%5'inde tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar
  - 2 veya daha fazla gönüllüde bildirilen, tedaviyle ortaya çıkan tüm 3. veya 4. derece advers olaylar
  - 2 veya daha fazla gönüllüde bildirilen, tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar

FL'de kombinasyon tedavisinin tablolaştırılmış listesi

Aşağıdaki tablo, foliküler lenfomalı hastalar için rituksimab ile kombinasyon halinde lenalidomid kullanan ana çalışmalar (NHL-007 ve NHL-008) sırasında toplanan verilerden elde edilmiştir.

Tablo 5: Rituksimab ile kombinasyon halinde lenalidomid ile tedavi edilen foliküler lenfoma hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık**	**Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu Yaygın: Pnömoni◊, İnfluenza, Bronşit, Sinüzit, İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın: Pnömoni◊, Sepsis◊, Akciğer enfeksiyonu, Bronşit, Gastroenterit, Sinüzit, İdrar yolu enfeksiyonu, Selülit◊

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)	Çok yaygın: Tümör alevlenmesi[^] Yaygın: Ciltte Skuamöz Hücreli Karsinomu[◊, ^, +]	Yaygın: Bazal hücreli karsinom[^, ◊]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın: Nötropeni[^,◊], Anaemi[◊], Trombositopeni[^], Lökopeni[**] Lenfopeni[***]	Çok yaygın: Nötropeni[^, ◊] Yaygın Anemi[◊], Trombositopeni[^], Febril nötropeni[◊], Pansitopeni, Lökopeni[**], Lenfopeni[***]
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	Çok yaygın: İştah azalması, Hipokalemi Yaygın: Hipofosfatemi, Dehidrasyon	Yaygın: Dehidratasyon, Hiperkalsemi[◊], Hipokalemi, Hipofosfatemi, Hiperürisemi
Psikiyatrik Hastalıklar	Yaygın: Depresyon, Insomnia	
Sinir Sistemi Hastalıkları	Çok yaygın: Baş ağrısı, Baş dönmesi Yaygın: Periferik duyusal nöropati, Disguzi	Yaygın: Senkop
Kardiyak Hastalıklar	Yaygın olmayan: Aritmi[◊]	
Vasküler Hastalıklar	Yaygın: Hipotansiyon[^]	Yaygın: Pulmoner embolizm[^,◊], Hipotansiyon
Solunum, Göğüs bozuklukları ve Mediastinal Hastalıklar	Çok yaygın: Dispne[◊], Öksürük, Yaygın: Orofarengeal ağrı, Disfoni	Yaygın: Dispne[◊]
Gastrointestinal Hastalıklar	Çok yaygın: Karın ağrısı[◊], İshal, Kabızlık, Mide bulantısı, Kusma, Dispepsi Yaygın: Üst karın ağrısı, Stomatit, Ağız kuruluğu	Yaygın: Karın ağrısı[◊], İshal, Kabızlık, Stomatit

Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Çok yaygın: Döküntü*, Kaşıntı Yaygın: Kuru cilt, Gece terlemeleri, Eritem	Yaygın: Döküntü*, Kaşıntı
Kas-iskelet bozuklukları bağ Doku ve kemik Hastalıkları	Çok yaygın: Kas spazmları, Sırt ağrısı, Artralji Yaygın: Ekstremitede ağrı, Kas zayıflığı, Kas-iskelet ağrısı, Miyalji, Boyun ağrısı	Yaygın: Kas güçsüzlüğü, Boyun ağrısı
Böbrek ve İdrar Hastalıkları		Yaygın: Akut böbrek hasarı◊
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar	Çok yaygın: Pireksi, Yorgunluk, Asteni, Periferik ödem Yaygın: Halsizlik, Üşüme	Yaygın: Yorgunluk, Asteni
Araştırmalar	Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artması Yaygın: Kilo azalması, Kan bilirubin artması	

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

Foliküler lenfoma için uygulanan algoritma:
Kontrollü - 3.Aşama denemesi:

- NHL-007 ADR'ler - Kontrol koluna kıyasla lenalidomid / rituksimab kolunda deneklerin ≥% 5'i ve Len kolunda en az % 2.0 daha yüksek frekans (%) olan tüm tedaviyle ortaya çıkan AE'ler - (Güvenlilik popülasyonu)

- NHL-007 Gr 3/4 ADR'ler - Lenalidomid / rituksimab kolunda deneklerin en az % 1,0'i ve kontrol koluna kıyasla lenalidomid kolunda en az % 1,0 daha yüksek sıklığa sahip tüm Derece 3 veya Derece 4 tedaviyle ortaya çıkan AE'ler - (güvenlilik popülasyonu)

- NHL-007 Ciddi ADR'ler - Lenalidomid / rituksimab kolunda deneklerin en az% 1.0'ı ve kontrol koluna kıyasla lenalidomid / rituksimab kolunda en az% 1.0 daha yüksek sıklığa sahip tüm ciddi tedaviyle ortaya çıkan AE'ler - (güvenlilik popülasyonu)

FL tek kollu - faz 3 denemesi:

- NHL-008 ADR'ler - Deneklerin% 5.0'ı ile tedaviyle ortaya çıkan tüm advers olaylar

- NHL-008 Gr 3/4 ADR'ler - Tüm Derece 3/4 tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar, deneklerin ≥% 1,0 'ında rapor edilmiştir

- NHL-008 Ciddi ADR'ler - Tedaviyle ortaya çıkan tüm ciddi advers olaylar, deneklerin ≥% 1,0'inde rapor edilmiştir

◊ Foliküler lenfoma klinik çalışmalarında ciddi olarak bildirilen advers olaylar
+ Yalnızca ciddi advers ilaç reaksiyonları için geçerlidir
* Döküntü, döküntü PT'si ve makülo-papüler döküntüyü içerir
** Lökopeni, PT lökopeni içerir ve beyaz kan hücresi sayısında azalma
*** Lenfopeni, PT lenfopeni içerir ve lenfosit sayısında azalma

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

Tablo 6: Lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası kullanımda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı/ Tercih Edilen Terim	**Tüm Advers Reaksiyonlar/Sıklık**	**Derece 3-4 Advers Reaksiyonlar/Sıklık**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bilinmiyor: Herpes zoster ve hepatit B virüs reaktivasyonu dahil viral enfeksiyonlar	Bilinmiyor: Herpes zoster ve hepatit B virüs reaktivasyonu dahil viral enfeksiyonlar
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler dahil olmak üzere)		Seyrek: Tümör lizis sendrom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor: Kazanılmış hemofili	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek: Anafilaktik reaksiyon^ Bilinmiyor: Katı organ nakli reddi	Seyrek: Anafilaktik reaksiyon^
Endokrin hastalıkları	Yaygın: Hipertiroidizm	

Solunum, göğüs bozuklukları ve medistinal hastalıklar	Yaygın olmayan: Pulmoner hipertansiyon	Seyrek: Pulmoner hipertansiyon Bilinmiyor: İnterstitisyel pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar		Bilinmiyor: Pankreatit, gastrointestinal perforasyon (divertiküler, ince ve kalın bağırsak perforasyonları dahil)^
Hepato-bilier hastalıklar	Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği^, toksik hepatit^, sitolitik hepatit^, kolestatik hepatit^, karma sitolitik/kolestatik hepatit^	Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği^, toksik hepatit^
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Yaygın olmayan: Anjiyoödem Seyrek: Stevens-Johnson sendromu^, toksik epidermal nekroliz^ Bilinmiyor: Lökositoklastik vaskülit Eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu^

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

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Teratojenisite

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

Nötropeni ve trombositopeni

Yeni tanı almış multipl miyelom: OKHT geçirmiş lenalidomid idame tedavisi gören hastalar

Otolog kök hücre transplantasyonunu takiben lenalidomid idamesi plasebo idamesi ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta 4. derece nötropeni ile ilişkilidir (sırasıyla CALGB 100104'te %32,1 karşısında %26,7 [idame tedavisi başladıktan sonra %16,1'e %1,8] ve IFM 2005-02'de %16,4'e %0,7). Tedaviden kaynaklanan ve lenalidomidin kesilmesine neden olan nötropeni advers olayları sırasıyla CALGB 100104'te hastaların %2,2'sinde ve IFM 2005- 02'de

hastaların %2,4'ünde bildirilmiştir. Dördüncü derece febril (ateşli) nötropeni her iki çalışmada da lenalidomid idame kolları ile plasebo idame kolları arasında benzer sıklıklarda bildirilmiştir (sırasıyla CALGB 100104'te %0,4 karşısında %0,5 [idame tedavisi başladıktan sonra %0,4'e %0,5] ve IFM 2005-02'de %0,3'e %0).

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

Yeni tanı almış multipl miyelom: Kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan hastalarda bortezomib ve deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu
Dördüncü derece nötropeni, SWOG S0777 çalışmasında lenalidomid'in bortezomib ve deksametazon ile kombinasyonu (RVd) kolunda Rd karşılaştırma koluna göre daha düşük sıklıkta görülmüştür (%2,7'ye karşı %5,9). Dördüncü derece febril nötropeni RVd ve Rd kolda benzer sıklıkta rapor edilmiştir (%0'a karşı %0,4).

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

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

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

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

Yeni tanı almış *multipl miyelom: transplantasyona uygun olmayan* düşük *doz melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde* lenalidomid *ile tedavi edilen hastalar*
Yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında lenalidomidin melfalan ve prednizon ile kombinasyonu, MPp+p'ye (%7,8) kıyasla daha yüksek 4. derece nötropeni sıklığı (MPL+L/MPL+p'de %34, 1) ile ilişkilidir. 4. Derece febril nötropeni görülme sıklığı daha yüksekti (MPp+p'de %0.0'a kıyasla MPr+R/MPL+p'de %1.7).

Lenalidomidin yeni tanı konmuş multipl miyelom hastalarında melfalan ve prednizon ile kombinasyonu, MPp+p'ye (%13.7) kıyasla daha yüksek 3. Derece ve 4. Derece trombositopeni (MPL+R/MPL+p'de %40,4) ile ilişkilidir.

Önceden en az bir tedavi almış multipl miyelom hastaları
Deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu, multipl miyelom hastalarında daha yüksek 4. derece nötropeni insidansıyla 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 edilenhastalardaki % 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 insidansıyla 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 hastaları
Lenalidomid miyelodisplastik sendrom hastalarında, daha yüksek 3. veya 4. derece nötropeni insidansı ile ilişkilidir (faz 3 çalışmasında plasebo alan hastalardaki %14,9'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %74,6). 3. veya 4. derece febril nötropeni atakları plasebo alan hastalardaki %0'a kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastaların %2,2'sinde gözlenmiştir. Lenalidomid daha yüksek 3. veya 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (faz 3 çalışmasında plasebo alan hastalardaki %1,5'e kıyasla lenalidomid ile tedavi edilen hastalarda %37).

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

Foliküler lenfoma hastaları
Lenalidomidin foliküler lenfomada rituksimab ile kombinasyonu, daha yüksek bir derece 3. veya 4. derece nötropeni oranıyla ilişkilidir (lenalidomid / rituksimab ile tedavi edilen hastalarda % 50,7'siyle karşılaştırıldığında plasebo / rituksimab ile tedavi edilen hastaların % 12,2'sinde). Tüm 3. veya 4. derece nötropeni, dozun kesilmesi, azaltılması ve / veya büyüme faktörleriyle destekleyici bakım yoluyla geri dönüşümlüdür. Ek olarak, febril nötropeni seyrek olarak gözlenmiştir (lenalidomid / rituksimab ile tedavi edilen hastalarda % 2,7, plasebo / rituksimab ile tedavi edilen hastalarda % 0,7).

Lenalidomid, rituksimab ile kombinasyon halinde daha yüksek bir derece 3 veya 4. derece trombositopeni insidansı ile ilişkilidir (lenalidomid / rituksimab ile tedavi edilen hastaların %1,4'ü ile karşılaştırıldığında plasebo / rituksimab hastaların % 0'ında) .

Venöz tromboembolizm

Multipl miyelomlu hastalarda deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu kullanımı artmış derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskiyle ilişkilidir; bu risk melfalan ve prednisolon ile lenalidomid kombinasyonu ile tedavi edilen multipl miyelomlu hastalarda veya lenalidomid monoterapisi ile tedavi edilen multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom ve mantle hücre lenfomalı hastalarda daha düşük düzeydedir (bkz. Bölüm 4.5). Eritropoetik ilaçların eşzamanlı uygulanması veya geçirilmiş derin ven trombozu öyküsü de bu hastalardaki trombotik riski artırabilir.

Miyokard infarktüsü
Özellikle bilinen risk faktörlerine sahip lenalidomid kullanan hastalarda miyokard infarktüsü bildirilmiştir.

Hemorajik hastalıklar
Hemorajik hastalıklar birkaç sistem organ sınıfı altında listelenmiştir: Kan ve lenf sistemi hastalıkları; sinir sistemi hastalıkları (intrakraniyal kanama); solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar (epistaksis); gastrointestinal hastalıklar (diş eti kanaması, hemoroid kanaması, rektal kanama); böbrek ve idrar yolu hastalıkları (hematüri); yaralanma, zehirlenme ve posedür ile ilgili komplikasyonlar (kontüzyon) ve vasküler hastalıklar (ekimoz).

Alerjik reaksiyonlar ve şiddetli deri reaksiyonları
Lenalidomid kullanımı ile anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon ve Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve DRESS gibi ciddi derireaksiyonları dahil alerjik reaksiyon vakaları bildirilmiştir. Literatürde lenalidomid ve talidomid arasında olası bir çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Talidomid tedavisi ile ilişkili şiddetli döküntü öyküsü olan hastalar lenalidomid kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

Akut miyeloid lösemi
- Multipl miyelom

Yeni teşhis edilmiş multipl miyelom klinik çalışmalarında, melfalan ile kombinasyon halinde lenalidomid tedavisi alan hastalarda veya yüksek doz melfalan ve OKHT'den hemen sonra AML vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu artış, melfalan ve prednizon ile talidomid kombinasyonuna kıyasla yeni tanı almış multipl miyelom klinik çalışmalarında düşük doz deksametazon ile lenalidomid kombinasyonu alan hastalarda gözlenmemiştir.

- Miyelodisplastik sendromlar

Transfüzyona gereksinimi olan ve del(5q) anomalisi bulunan hastalarda, kompleks sitogenetik ve TP53 mutasyonu dahil başlangıç değişkenleri AML'ye progresyon ile ilişkilendirilmektedir (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 sendromlularda bir lenalidomid çalışmasının post-hoc analizinde tahmini 2 yıllık AML'ye progresyon oranı IHC-p53 pozitif hastalarda %27,5 ve IHC-p53 negatif hastalarda %3,6 olmuştur (p=0,0038). IHC-p53 pozitif hastalarda, yanıt vermeyen hastalara (%34,8) kıyasla transfüzyona gereksinimi olmayan (TI) yanıt elde eden hastalar arasında (%11,1) daha düşük bir AML'ye progresyon oranı gözlenmiştir.

Karaciğer bozuklukları
Aşağıda yer alan pazarlama sonrası advers reaksiyonlar bildirilmiştir (sıklık bilinmiyor):
Akut karaciğer yetmezliği ve kolestaz (her iki bozukluk da potansiyel olarak ölümcüldür), toksik hepatit, sitolitik hepatit, karma sitolitik/kolestatik hepatit.

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

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

Tümör alevlenme reaksiyonu ve tümör lizis sendromu
MHL-002 çalışmasında lenalidomid ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda TAR gözlenmişken, bu oran kontrol kolunda %0'dır. Olayların büyük bir çoğunluğu 1. siklusta ortaya çıkmış olup, tümü tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir ve bildirimlerin büyük kısmı 1. ya da 2. derecedir. Tanıda MIPI'sı yüksek olan ya da başlangıçta kitlesel hastalığı (en uzun çapı ≥7 cm olan en az bir lezyon) olan hastalar TAR riski altında olabilirler. MHL-002 çalışmasında iki tedavi kolunun her birinde, birer hastada TLS bildirilmiştir. Destekleyici MHL-001 çalışmasında gönüllülerin yaklaşık %10'unda TAR görülmüştür; tüm bildirimler 1. derece veya 2. derece şiddetindedir ve tümü de tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Olayların büyük kısmı 1. siklusta meydana gelmiştir. MHL-001 çalışmasında TLS bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4)

NHL-007 çalışmasında, TAR, lenalidomid / rituksimab kolundaki hastaların 19 / 146'sında (% 13.0), plasebo / rituksimab kolundaki 1/148 (% 0.7) hastada bildirilmiştir. Lenalidomid/rituksimab kolunda bildirilen TAR'lerin çoğu (19'da 18) tedavinin ilk iki siklusunda meydana geldi. Lenalidomid/rituksimab kolundaki bir FL hastası plasebo/rituksimab kolunda hasta olmamasına karşı Grade 3 TAR olayı yaşadı. Çalışma NHL-008, 7/177 (%4.0) TAR deneyimli FL hastalarının; (3 rapor Grade 1 ve 4 raporları Grade 2 şiddeti idi); 1 rapor ciddi kabul edildi. NHL-007 çalışmasında, TLS lenalidomid / rituksimab kolunda 2 FL hastasında (% 1,4) meydana geldi ve plasebo / rituksimab kolunda hiç FL hastası yoktu; hiçbir hastada Derece 3 veya 4 olay yoktu. NHL-008 çalışmasında 1 FL hastasında (% 0.6) TLS meydana geldi. Bu tek olay, ciddi bir Derece 3 advers reaksiyon olarak tanımlandı.

NHL-007 çalışması için hiçbir hasta TAR veya TLS nedeniyle lenalidomid / rituksimab tedavisini kesmemiştir.

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: Antineoplastik ve immünmodülleyici ajanlar, Diğer immünosupresanlar
ATC kodu: L04AX04.

Etki mekanizması:
Lenalidomid, deoksiribonükleik asit (DNA) hasar bağlayıcı protein 1(DDB1), cullin 4 (CUL4) ve cullins 1 (Roc1) düzenleyicisini içeren bir cullin halkası E3 ubiquitin ligaz enzim kompleksinin bir bileşeni olan cereblon'a doğrudan bağlanır. Hematopoietik hücrelerde, sereblona lenalidomid bağlanması substrat proteinleri Aiolos ve Ikaros'u, lenfoid transkripsiyon faktörlerini toplayarak bunların her yerde bulunmasına ve ardından doğrudan sitotoksik ve immünomodülatör etkilere neden olan degradasyona yol açar.

Spesifik olarak, lenalidomid belirli tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozunu arttıtır (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. MDS (del 5q)'da lenalidomidin, 5q delesyonu olan hücrelerin apoptozunu artırarak anormal klonu seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.

Lenalidomid ve rituksimab kombinasyonu, ADCC'yi arttırır ve foliküler lenfoma hücrelerinde tümör apoptozunu yönlendirir.

Lenalidomid etki mekanizması ayrıca anti-anjiyojenik ve pro-eritropoietik özellikler gibi ek aktiviteleri içerir. Lenalidomid, endotelyal hücrelerinin göçünü ve adezyonunu ve mikrodamar oluşumunu engelleyerek anjiyogenezi inhibe eder, CD34 + hematopoietik kök hücreler aracılığıyla fetal hemoglobin üretimini artırır ve monositler tarafından proinflamatuar sitokinlerin (örneğin TNF-a ve IL-6) üretimini inhibe eder.

Klinik etkililiği ve güvenliliği

Lenalidomidin etkinliliği ve güvenliliği, yeni teşhis edilen multipl miyelomda altı faz 3 çalışmasında, relaps refrakter multipl miyelomda iki faz 3 çalışmasında, miyelodisplastik sendromda bir faz 3 çalışmasında ve bir faz 2 çalışmasında ve aşağıda açıklandığı gibi mantle hücreli lenfomada bir faz 2 ve NHL'de bir faz 3 ve bir faz 3b çalışmasında değerlendirilmiştir.

Yeni teşhis edilen multipl miyelom

Otolog kök hücre transplantasyonu geçirmiş hastalarda lenalidomid idamesi

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

CALGB 100104

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

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

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

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

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

(%95 GA tahmin edilemez), plasebo kolunda ise 19 ay (%95 GA 16,2; 25,6) olarak bulunmuştur.

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

1 Şubat 2016 veri kesim tarihli çalışma sonuçları Tablo 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7: Genel etkililik verilerinin özeti

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

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

a Medyan değer Kaplan-Meier tahminine dayalıdır.

b Medyan %95 güven aralığı.

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

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

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

f Sağ kalan tüm hastalar için OKHT sonrasında medyan takip.

Veri kesme noktaları: 17 Aralık 2009 ve 1 Şubat 2016

IFM 2005-02

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

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan hangisi daha önce gerçekleşirse progresyon tarihine kadar progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ölümdür; çalışma genel sağkalım sonlanım noktasını karşılaştırmak için dizayn edilmemiştir. Toplamda 614 hasta randomize edilmiştir: 307 hasta lenalidomid ve 307 hasta plasebo.

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

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

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

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

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

Lenalidomid, bortezomib ve deksametazon (RVd) kolunda olan hastalar, en fazla sekiz 21 günlük tedavi siklusunda (24 haftalık), 21 günde bir tekrarlanan tedavinin 1 ve 14. günleri arasında ağızdan günde 25 mg lenalidomid, 1, 4, 8, ve 11. günlerinde 1,3 mg/m^2 intravenöz bortezomib ve 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günde ağızdan 20 mg deksametazon aldılar. Lenalidomid ve deksametazon (Rd) kolunda olan hastalar, en fazla altı 28-günlük tedavi siklusunda (24

haftalık), her 28 günlük siklusun 1 ve 21. günler arası günde bir defa ağızdan 25 mg lenalidomid ve 1, 8, 15 ve 22. günlerinde ağızdan 40 mg deksametazon aldılar. Her iki kolda yer alan hastalar, tekrarlanan 28 günlük siklusun 1 ve 21. günler arası günde bir defa ağızdan 25 mg lenalidomid ve 1, 8, 15 ve 22. günlerinde ağızdan 40 mg deksametazon alarak Rd koluna devam ettiler. Tedavi progresyon gelişene kadar devam ettirildi.

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

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

Çalışmanın sonuçları, 01 Aralık 2016'da, hayatta kalan tüm denekler için medyan takip süresinin 69 ay olduğu bir kesim kullanılarak Tablo ~~7~~ 8'de sunulmuştur. Kök hücre nakline uygunluktan bağımsız olarak fayda RVd lehineydi.

Tablo 8: Etkililik Sonuçlarının Genel Özeti Başlangıç tedavisi

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

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

a Medyan değer Kaplan-Meier tahminine dayalıdır.

b Medyan zamanı, iki yüzlü %95 GA

c Cox orantısal tehlike modeline dayalı olarak, gösterilen tedavi kolları ile ilişkili tehlike fonskiyonlarını karşılaştırmaya dayalı (RVd:Rd).

d p-değeri log-sıralama testine dayandırılmıştır.

e Medyan takip randomizasyon tarihinden itibaren hesaplanmıştır.
Veri kesim tarihi = 1 Aralık 2016.

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

Otolog kök hücre transplantasyonuna (OKHT) uygun olmayan yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında lenalidomid deksametazon kombinasyonu
Lenalidomidin güvenliliği ve etkililiği, en az 65 yaşında veya daha büyük olan veya 65 yaşından küçükse stem için aday olmayan hastalarda yapılan faz 3, çok merkezli, randomize, açık etiketli, 3 kollu bir çalışmasında (MM-020) değerlendirilmiştir. Kök hücre nakli olmayı reddettikleri için hücre nakli veya maliyet veya başka bir nedenle hastaya kök hücre nakli yapılamamaktadır. Çalışma (MM-020), maksimum on iki 42 günlük siklus için melfalan, prednizon ve talidomide (MPT) 2 farklı zaman süre (yani progresif hastalığa [Rd Kolu] kadar veya onsekiz 28 günlük siklusa [72 hafta, Rd18 kolu] kadar) boyunca verilen lenalidomid ve deksametazon (Rd) ile karşılaştırıldı. Hastalar 3 tedavi kolundan birine randomize edildi. (1: 1: 1) Hastalar yaşa (≤75'e karşı >75 yaş), evreye (ISS Evre I ve II'ye karşılık Evre III) ve ülkeye göre katmanlandırılarak randomize edilmiştir.

Sürekli Rd ve Rd18 kolundaki hastalar, lenalidomid 25 mg'ı 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde günde bir defa almıştır. Deksametazon 40 mg dozda, her 28 günlük siklusun 1, 8, 15 ve 22. günlerinde günde bir defa verilmiştir. Sürekli Rd ve Rd18 kollarında başlangıç dozu ve tedavi rejimleri yaşa ve böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). >75 yaşındaki hastalar için deksametazonun başlangıç dozu, günde bir defa 20 mg'dır ve tekrarlayan 28 günlük siklusların 1, 8, 15 ve 22. günlerinde verilmiştir. Çalışma sırasında tüm hastalara profilaktik antikoagülasyon (düşük moleküler ağırlıklı heparin, varfarin, heparin, düşük doz aspirin) verilmiştir.

Çalışmadaki birincil etkililik son noktası, progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Toplam 1623 hasta çalışmaya alınmış, 535 hasta Rd'ye, 541 hasta Rd18'e ve 547 hasta MPT'ye randomize edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve hastalıkla ilgili temel özellikleri, her 3 kolda da iyi dengelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve hastalıkla ilgili temel özellikleri her 3 kolda da iyi–dengelenmiştir. Genel olarak, hastalarda ileri evre hastalığı mevcuttur: toplam çalışma popülasyonunun %41'inde ISS evre III, %9'unda ciddi böbrek yetmezliği bulunmaktadır (kreatinin klirensi [CLcr] <30 mL/dk). Ortanca yaş 3 çalışına kolunda 73'tür.

Hayatta kalan tüm hastalar için medyan takip süresinin 45,5 ay olduğu 3 Mart 2014 tarihli bir çalışma kullanılarak PFS, PFS2 ve OS'nin güncellenmiş bir analizinde, çalışmanın sonuçları Tablo 9'da sunulmuştur:

Tablo 9: Etkililik Sonuçlarının Genel Özeti

	Rd (N=535)	Rd18 (N=541)	MPT (N=541)
PFS Araştırmacı değerlendirmesi- (ay)			
Medyan[a] PFS süresi, ay (95% GA)[b]	26 (20,7; 29,7)	21 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% GA][c]; p-değeri[d]			
Rd'ye karşı MPT	0,69 (0,59; 0,8); <0,001		
Rd'ye karşı Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18'ye karşı MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2[e] - (ay)			
Medyan[a] PFS2 zamanı, ay (95% GA)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40 (36,2; 44,2)	35 (30,4; 37,8)
HR [95% GA][c]; p-değeri[d]			
Rd'ye karşı MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd'ye karşı Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18'ye karşı MPT	0,8 (0,69; 0,93); 0,004		
Genel sağkalım (Ay)			
Medyan[a] GS süresi, ay (95% GA)[b]	58,9 (56;NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52)
HR [95% CI][c]; p-değeri[d]			
Rd'ye karşı MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd'ye karşı Rd18	0,91 (0,7; 1,09); 0,305		
Rd18'ye karşı MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Takip (Ay)			
Medyan[f] (min, maks): bütün hastalar	40,8 (0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0; 64,2)
Miyelom cevabı[g] n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Genel yanıt: CR, VGPR, ya da PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Yanıt Süresi - (ay)[h]			
Medyan[a] (95% GA)[b]	35 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24)	22,3 (20,2; 24,9)

CR = tam yanıt; d = düşük doz deksametazon; GA; Güven aralığı; HR = tehlike oranı; IRAC = Bağımsız Yanıt Karar Verme Komitesi; M = melfalan; NE= tahmin edilemez; GS = genel sağkalım; P = prednizon; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt; R = lenalidomid; sürekli Rd = hastalık progresyonunun

dokümantasyonuna kadar uygulanan Rd; Rd18 = ≤ 18 siklus uygulanan Rd; T= talidomide; VGPR = çok iyi kısmi yanıt;
a Medyan, Kaplan-Meier tahminine dayalıdır.
b Medyan, %95 GA
c Cox orantısal tehlike modeline dayalı olarak, gösterilen tedavi kolları ile ilişkili tehlike fonskiyonlarını karşılaştırmaya dayalı.
d p-değeri gösterilen tedavi kolları arasındaki Kaplan-Meier eğrisi farklılıklarının katmanlandırılmamış log-sıralama testine dayandırılmıştır
e Çalışmanın sonlanım noktası (PFS2)
f Medyan sensör için ayar yapmadan tek değişkenli istatistiktir
g Çalışmanın tedavi aşamasında karar verilen yanıtın en iyi değerlendirilmesi (her yanıt kategorisinin tanımları için Veri kesim tarihi= 24 Mayıs 2013).
h Veri kesim tarihi= 24 Mayıs 2013

Nakil için uygun olmayan hastalarda melfalan ve prednizon ile kombinasyon halinde lenalidomid ve ardından lenalidomid idame tedavisi

Lenalidomidin güvenliliği ve etkililiği 65 yaş ve üzeri ve serum kreatinin <2,5 mg/dL olan hastaların faz 3 çok merkezli, randomize çift kör 3 kollu çalışmasında (MM-015) değerlendirilmiştir. Çalışma, hastalık progresyonuna kadar lenalidomid idame tedavisi ile birlikte veya tek başına melfalan ve prednizon (MPR) ile kombinasyon halinde lenalidomidi, maksimum 9 siklus için melfalan ve prednizon ile karşılaştırmıştır. Hastalar, 3 tedavi kolundan birine 1: 1: 1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar yaşa (≤ 75'e karşı> 75 yaş) ve evreye (ISS; Evre I ve II'ye karşı evre III) göre randomizasyonda sınıflandırılmıştır.

Bu çalışma, MPR kombinasyon tedavisinin (melfalan 0,18 mg / kg, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1. - 4. günlerinde oral olarak; prednizon 2 mg / kg, tekrarlanan 28 günlük siklusların 1. - 4. günlerinde oral yolla; ve lenalidomid 10 mg/gün, tekrar eden 28 günlük siklusların 1. - 21. günlerinde oral olarak) 9 siklusa kadar indüksiyon tedavisi olarak kullanımını araştırmıştır. 9 siklusu tamamlayan veya intolerans nedeniyle 9 siklusu tamamlayamayan hastalar, hastalık progresyonuna kadar tekrarlanan 28 günlük siklusların 1. - 21. günlerinde oral olarak 10 mg lenalidomid ile başlayarak idame tedavisine geçmiştir.

Çalışmadaki birincil etkililik sonlanım noktası, progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Çalışmaya MPR + R'ye randomize edilmiş 152 hasta, MPR + p'ye randomize edilmiş 153 hasta ve MPp + p'ye randomize edilmiş 154 hasta olmak üzere toplam 459 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve hastalıkla ilgili temel özellikleri 3 kolda da iyi dengelenmiştir; özellikle, her bir kola kayıtlı hastaların yaklaşık % 50'si aşağıdaki özelliklere sahipti; ISS Evre III ve kreatinin klirensi <60mL/dak. Medyan yaş MPR + R ve MPR + p kollarında 71 ve MPp + p kolunda 72 idi.

Hayatta kalan tüm denekler için medyan takip süresinin 62,4 ay olduğu Nisan 2013'te bir kesinti kullanan bir PFS, PFS2, OS analizinde, çalışmanın sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur:

Tablo 10: Etkililik Sonuçlarının Genel Özeti

	MPR+R (N=152)	**MPR+p (N=153)**	**MPp+p (N=154)**
PFS Araştırmacı değerlendirmesi- (ay)			
Medyan[a] PFS süresi, ay (%95 GA)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HR [%95 GA]; p-değeri			
MPR+R karşı MPp+p	0,37 (0,27, 0,5); < 0,001		
MPR+R karşı MPR+p	0,47 (0,35, 0,65); < 0,001		
MPR+p karşı MPp +p	0,78 (0,6, 1,01); 0,059		
PFS2 - (ay) ¤			
Medyan[a] PFS2 zamanı, ay (%95 GA)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [%95 GA]; p-değeri			
MPR+R karşı MPp+p	0,7 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R karşı MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p karşı MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Genel sağkalım (Ay)			
Medyan[a] OS süresi, ay (%95 GA)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [%95 GA]; p-değeri			
MPR+R karşı MPp+p	0,95 (0,7, 1,29); 0,736		
MPR+R karşı MPR+p	0,88 (0,65, 1,2); 0,43		
MPR+p karşı MPp +p	1,07 (0,79, 1,45); 0,67		
Takip (Ay)			
Medyan (min, maks): bütün hastalar	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Araştırmacı tarafından değerlendirilen Miyelom yanıtı n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil Hastalık (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Yanıt Değerlendirilemiyor (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Araştırmacı tarafından değerlendirilen Yanıt süresi (CR + PR) - (ay)			

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp+p (N=154)
Medyan (%95 GA)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

GA = güven aralığı; CR = tam yanıt; HR = tehlike oranı ; M = melfalan; NE= tahmin edilemez; OS = genel sağkalım ; p = plasebo; P = prednizon; PR = kısmi yanıt; R = lenalidomid; SD = stabil hastalık;

[a] Medyan Kaplan-Meier tahminine dayanmaktadır

¤ PFS2 (bir keşif uç noktası) tüm hastalar için (ITT) randomizasyondan 3. basamak antimiyelom tedavisinin (AMT) başlangıcına kadar geçen süre veya tüm randomize hastalar için ölüm olarak tanımlandı.

Yeni Tanı Konmuş Multipl Miyelom Destekleyici Çalışmalar

Yeni tanı konmuş multipl miyelomlu 445 hastada açık etiketli, randomize, çok merkezli bir faz 3 çalışması (ECOG E4A03) yürütülmüştür; 222 hasta lenalidomid / düşük doz deksametazon koluna randomize edilmiş ve 223 hasta lenalidomid / standart doz deksametazon koluna randomize edilmiştir. Lenalidomid / standart dozu deksametazon koluna randomize edilen hastalar, ilk dört siklus için günde 25 mg lenalidomid, 28 günde bir 1 ila 21. günlerde artı 1 ila 4., 9 ila 12. ve 17 ila 20. günlerde günde deksametazon 40 mg deksametazonalmıştır. Lenalidomid / düşük dozlu deksametazon koluna randomize edilen hastalara günde 25 mg lenalidomid 1 ila 21. günler arasında 28 günde bir artı düşük doz deksametazon verilmiştir. – Her 28 günde bir, 1, 8, 15 ve 22. günlerde günde 40 mg . Lenalidomid / düşük doz deksametazon grubunda, lenalidomid / standart doz deksametazon kolundaki 65 hastaya (%29,3) kıyasla 20 hastaya (% 9,1) en az bir doz ara verildi.

Bir hoc-sonrası analizde, medyan takip süresi 72,3 hafta olan yeni tanı konmuş multipl miyelom hasta popülasyonunda, lenalidomid / düşük doz deksametazon kolunda %6,8 (15/220), lenalidomid / standart doz deksametazon kolunda %19,3 (43/223) daha düşük ölüm oranı gözlenmiştir.

Bununla birlikte, daha uzun bir takip ile, lenalidomid / düşük doz deksametazon lehine genel sağkalım farkı azalma eğilimindedir.

Önceden En Az Bir Tedavi Almış Multipl Miyelom

Lenalidomidin etkililiği ve güvenliliği, önceden tedavi görmüş multipl miyelomlu hastalarda tek başına deksametazona karşı lenalidomid artı deksametazon ile yapılan iki tane faz 3 çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu kontrollü çalışmada (MM-009 ve MM-010) değerlendirilmiştir. Lenalidomid/deksametazon alan MM-009 ve MM-010 çalışmalarındaki 353 hastanın %45,6'sı 65 yaş veya üzerindedir. MM 009 ve MM-010 çalışmalarında değerlendirilen 704 hastanın %44,6'sı 65 yaş ve üzeridir.

Her iki çalışmada, lenalidomid/deksametazon (len/deks) grubundaki hastalar, her bir 28 günlük siklusun 1 ila 21 'inci günleri arasında ağızdan günde bir kez 25 mg lenalidomid ve 22 ila 28'inci günleri arasında günde bir kez karşılık gelen plasebo kapsül almıştır. Plasebo/deksametazon (plasebo/deks) grubundaki hastalar her bir 28 günlük siklusun 1 ila 28'inci günleri arasında 1 plasebo kapsül almıştır. Her iki tedavi grubundaki hastalar, ilk 4 tedavi siklusu boyunca her bir 28 günlük siklusun 1 ila 4, 9 ila 12 ve 17 ila 20'inci günleri arasında ağızdan günde bir kez 40 mg deksametazon aldı. İlk 4 tedavi siklusundan sonra her bir 28 günlük siklusun 1 ila 4'üncü

günleri arasındaki deksametazon dozu ağızdan günlük 40 mg'a azaltılmıştır. Her iki çalışmada, tedavi hastalık progresyonuna kadar devam etmişti. Her iki çalışmada, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak doz ayarlamalarına izin verilmiştir.

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 olmak üzere toplam 353 hasta; MM-010 çalışmasında len/deks grubunda 176 ve plasebo/deks grubunda 175 hasta olmak üzere toplamda 351 hasta değerlendirilmiştir.

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

Her iki çalışmanın önceden planlanan ara analizleri, TTP (medyan 98 haftalık takip süresi) için len/deks tek başına deksametazona göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün ($p<0,00001$) olduğunu göstermiştir. Len/deks kolundaki tam yanıt ve genel yanıt oranları da her iki çalışmada plasebo/deks kolundakinden anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu analizlerin sonuçları plasebo/deks grubundaki hastaların takip eden dönemde len/deks kombinasyonu ile tedavi almasına olanak sağlamak amacıyla, her iki çalışmada da körlemenin kaldırılmasına yol açmıştır.

Medyan 130,7 haftalık takip süresi ile uzatılmış bir takip etkililik analizi yürütülmüştür. Tablo 11'de, MM-009 ve MM-010 çalışmalarından birleştirilen takip etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Havuzlanan bu uzatılmış takip analizlerinde, medyan TTP, plasebo/deksametazon ile tedavi gören hastalarda (n=351) 20,1 hafta (% 95 CI: 17,7, 20,3) iken lenalidomid/deksametazonla tedavi gören hastalarda (n=353) 60,1 haftaydı (%95 CI: 44,3, 73,1). Medyan progresyonsuz sağkalım plasebo/ deksametazonla tedavi gören hastalarda 20 hafta (% 95 CI: 16,1, 20,1) iken lenalidomid/deksametazonla tedavi gören hastalarda 48,1 haftaydı (% 95 CI: 36,4, 62,1). Medyan tedavi süresi lenalidomid/deksametazon için 44 hafta (min: 0,1, maks: 254,9) ve plasebo/deksametazon için 23,1 haftadır (min: 0,3, maks: 238,1). Lenalidomid/deksametazon kolunda tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR) ve genel yanıt (CR+PR) oranları, her iki çalışmada deksametazon/plasebo koluna göre anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır. Havuzda toplanmış çalışmaların uzatılmış takip analizinde medyan genel sağkalım, lenalidomid/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda 164,3 haftaya (% 95 CI: 145,1 192,6) karşın plasebo/deksametazon ile tedavi edilen hastalarda 136,4 hafta (% 95 CI: 113,1, 161,7). Plasebo/deksametazon ile tedavi için randomize edilmiş olan 351 hastanın 170'i hastalık progresyonundan sonra ya da çalışmaların körlüğü kırıldıktan sonra lenalidomid almış olmalarına karşın, genel sağkalım toplu analizi, lenalidomid/deksametazon tedavisinde plasebo/deksametazon tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajının bulunduğunu göstermiştir (risk oranı = 0,833, % 95 ~~GA~~CI = [0,687, 1,009], p=0,045).

Tablo 11: 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]	0,35 [0,287; 0,426], p <0,001
Progresyonsuz sağkalım Medyan [%95 GA], hafta	48,1 [36,4; 62,1]	20 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326; 473] p <0,001
Genel sağkalım Medyan [%95 GA], hafta 1-yıllık genel sağkalım oranı	164,3 [145,1; 192,6], %82	136,4 [113,1, 161,7] %75	0.833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Yanıt Oranı			**Odds Oranı [%95 GA*], p-değeri[b]**
Genel Yanıt [n. %] Tam Yanıt [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p<0,001 6,08 [3,13; 11,80], p<0,001

[a] Tedavi gören gruplar arasındaki sağ kalım eğrilerini karşılaştıran iki yönlü log sıra testi

[b] İki yönlü devamlılığı- düzeltilmiş ki-kare testi

* GA= Güven Aralığı

Miyelodisplastik sendrom

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

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

Birincil etkililik analizi MDS-004 çalışmasında (205 hasta lenalidomid 10 mg, 5 mg ya da plasebo kullanımına eşit şekilde randomize edilmiştir) 10 mg veya 5 mg lenalidomid uygulanan hastalardaki transfüzyona gereksinimi olmama şeklinde belirlenen yanıt oranlarının plasebo ile karşılaştırması ile yapılmıştır (çift kör faz; 16 ila 52 hafta, açık etiketli toplam 156 haftaya kadar). 16 hafta sonra en az bir minör eritroid yanıt bulgusunun görülmediği hastalarda tedavi bırakılmış, en az bir minör eritroid yanıt bulgusu elde edilen hastalar eritroid relapsa, hastalık progresyonuna ve kabul edilemez toksisiteye kadar tedaviye devam edebilmiştir. Başlangıçta

plasebo alan ya da 5 mg lenalidomid aldığı halde 16 haftalık tedavi sonrası en az bir minör eritroid yanıt elde edilemeyen hastaların plasebodan 5 mg lenalidomide geçmelerine ya da lenalidomid tedavisine daha yüksek bir dozda devam etmelerine (dozun 5 mg'dan 10 mg'a artırılmasına) izin verilmiştir.

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

Tablo 12: Etkililik sonuçlarının özeti – MDS-004 (çift kör faz) ve MDS-003 tedavi amaçlı popülasyon çalışmaları

Sonlanım noktası	**MDS-004 N=205**			**MDS-003 N=148**
	10 mg † N=69	**5 mg †† N=69**	**Plasebo* N=67**	**10 mg N=148**
Transfüzyona gereksinimi olmama (≥182 gün)[#]	38 (%55,1)	24 (%34,8)	4 (%6)	86 (%58,1)
Transfüzyona gereksinimi olmama (≥56 gün)[#]	42 (%60,9)	33 (%47,8)	5 (%7,5)	97 (%65,5)
Transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre (hafta)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medyan transfüzyona gereksinimi olmama süresi (hafta)	NR[∞]	NR	NR	114.4
Hgb'de medyan artış, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

†28 günlük siklusların 21 gününde lenalidomid 10 mg ile tedavi edilen gönüllüler
†† 28 günlük siklusların 28 gününde lenalidomid 5 mg ile tedavi edilen gönüllüler
* Plasebo alan hastaların çoğu, açık etiketli faza girmeden önceki 16 haftalık tedavi sonrasında etkililiğin olmaması nedeniyle çift kör tedaviyi bırakmıştır.
[#] Hgb'de ≥1 g/dL artışla ilişkilidir.
[∞] Ulaşılamamıştır (yani medyana ulaşılmamıştır)

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

Lenalidomid 10 mg kolunda, hastaların transfüzyona gereksinimi olmaması için geçen medyan süre 4,6 haftadır. Tedavi kollarının herhangi birisinde ortanca transfüzyona gereksinimi olmama süresine ulaşılmamıştır; fakat bu süre lenalidomid ile tedavi edilen gönüllülerde 2 yılı

geçebilir. 10 mg lenalidomid kolunda başlangıca göre hemoglobindeki (Hgb) medyan artış 6,4 g/dL'dir.

Çalışmanın ilave sonlanım noktaları arasında sitogenetik yanıt (sitogenetik yanıtlar 10 mg kolunda majör ve minör gönüllülerin sırasıyla %30,0 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'dır. Majör ve minör sitogenetik yanıtlar gönüllülerin sırasıyla %40,9 ve %30,7'sinde gözlenmiştir.

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

Mantle hücreli lenfoma
Lenalidomidin etkililiği ve güvenliliği, son rejimine refrakter olan veya bir ila üç kez relaps görülen mantle hücreli lenfomalı hastalarda, Faz 2, çok merkezli, randomize açık etiketli bir çalışmada araştırmacının tekli tedavi seçimine karşı değerlendirilmiştir (çalışma MHL-002).

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

Lenalidomid, progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar tekrarlayan 28 günlük siklusların ilk 21 günü (1. ila 21. günler) için günde bir kez 25 mg oral yoldan uygulanmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar, aynı programda günde 10 mg daha düşük bir başlangıç lenalidomid dozu alacaktır.

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

MHL-002 çalışmasındaki birincil etkililik sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım (PFS) idi.

Tedavi Etme Amaçlı (ITT) popülasyon için etkililik sonuçları Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilmiş ve aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo 13: Etkililik sonuçlarının özeti –MHL-002 çalışması, tedavi etme amaçlı popülasyon

	Lenalidomid Kolu N=170	Kontrol Kolu N=84
PFS **PFS, medyan**[a] [%95 GA][b] (hafta) **Sıralı HR** [%95 GA][e] Sıralı log-rank testi, p-değeri[e]	37,6 [24, 52,6]	22,7 [15,9, 30,1]
	0,61 [0,44, 0,84] 0,004	
Yanıt[a] ,n (%)		
Tam yanıt (CR)	8 (4,7)	0 (0)
Kısmi yanıt (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabil hastalık (SD)b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresif hastalık (PD)	34 (20)	26 (31)
Yapılmadı/ Eksik	18 (10,6)	5 (6)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [%95 GA][c]	68 (40) [32,58, 47,78]	9 (10,7)[d] [5,02, 19,37]
p-değeri[e]	<0,001	
CRR (CR, CRu, PR), n (%) [95 GA][c]	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0) [95,7; 100]
p-değeri[e]	0.043	
Yanıt Süresi, medyan[a] [%95 CI]	69,6 [41,1, 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Genel Sağkalım		
HR [%95GA][c]	0,89 [0,62, 1,28]	
Log-rank testi, p-değeri	0,52	

GA = güven aralığı; CRR = tam yanıt oranı; CR = tam yanıt; CRu = tam yanıt doğrulanmadı; DMC = Veri İzleme Komitesi; ITT = tedavi etme amacı; HR = tehlike oranı; KM = KaplanMeier; MIPI = Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks; NA = uygulanamaz; ORR = genel yanıt oranı; PD = progresif hastalık; PFS = progresyonsuz sağkalım; PR = kısmi yanıt; SCT = kök hücre nakli; SD = stabil hastalık; SE = standart hata.

a Medyan KM tahminine dayanmaktadır.
b Aralık, medyan sağkalım süresi hakkında % 95 GA olarak hesaplandı.
c Ortalama ve medyan, sansürleme ayarlanmadan tek değişkenli istatistiklerdir.
d Tabakalaşma değişkenleri tanıdan ilk doza kadar geçen süreyi (<3 yıl ve ≥3 yıl), son önceki sistemik anti-lenfoma tedavisinden ilk doza kadar (<6 ay ve ≥6 ay), önceki SCT'yi (evet veya hayır), ve başlangıçta MIPI (düşük, orta ve yüksek riskli).
e Sıralı test, örneklem büyüklüğü artışı için tabakalandırılmamış log-rank testi ve birincil analizin tabakalandırılmamış log-rank testi kullanılarak bir log-rank test istatistiği ağırlıklı bir ortalamasına dayanmaktadır. Ağırlıklar, 3. DMC toplantısının yapıldığı sırada gözlemlenen olaylara ve birincil analiz sırasında gözlemlenen ve beklenen olaylar arasındaki farka dayanır. İlişkili sıralı HR ve karşılık gelen % 95 GA sunulur.

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

Foliküler lenfoma
AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomid ve rituksimab kombinasyonunun, rituksimab artı plaseboya karşı etkililiği ve güvenliliği, bir Faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör kontrollü çalışmada FL dahil relaps / refrakter iNHL hastalarında değerlendirilmiştir (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Histolojik olarak doğrulanmış marjinal zon lenfoma (MZL) veya araştırmacı veya lokal patolog tarafından değerlendirmeye Derece 1, 2 veya 3a FL (akış sitometrisi veya histokimya ile CD20 +) tanısı olan en az 18 yaşında toplam 358 hasta 1: 1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar daha önce en az bir sistemik kemoterapi, immünoterapi veya kemoimmünoterapi ile tedavi edilmiştir.

Lenalidomid, 12 siklus boyunca veya kabul edilemez toksisiteye kadar tekrarlayan 28 günlük siklusların ilk 21 günü boyunca günde bir kez 20 mg oral olarak uygulanmıştır. Rituksimab dozu, 1. siklusta her hafta (1., 8., 15. ve 22. günler) ve 2. ila 5. sikluslarda her 28 günlük siklusun 1. gününde, 375 mg / m^2 'dir. Rituksimab için tüm dozaj hesaplamaları, gerçek hasta ağırlığı kullanılarak hastanın vücut yüzey alanına (BSA) dayanmaktadır.

Demografik ve hastalıkla ilişkili başlangıç özellikleri iki tedavi grubunda benzerdir.

Çalışmanın birincil amacı, Derece 1,2 veya 3a relaps / refrakter FL Derece 1, 2 veya 3a veya MZL olan hastalarda lenalidomid ve rituksimab kombinasyonu ile rituksimab artı plasebonun etkililiğini karşılaştırmaktır. Etkililik tespiti, IRC tarafından 2007 Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterleri kullanılarak ancak pozitron emisyon tomografisi (PET) olmadan değerlendirildiği gibi birincil sonlanım noktası olarak PFS'ye dayanmaktadır.

Çalışmanın ikincil amaçları, rituksimab artı plaseboya kıyasla lenalidomidin rituksimab ile kombinasyonunun güvenliliğini karşılaştırmaktır. Diğer ikincil hedefler, aşağıdaki diğer etkililik parametrelerini kullanarak rituksimab artı lenalidomidin rituksimab artı plaseboya karşı etkililiğini karşılaştırmaktır:

Genel yanıt oranı (ORR), tam yanıt oranı (CR), IWG 2007'ye göre PET olmadan yanıt süresi (DoR) ve genel sağkalım (OS).

FL ve MZL dahil olmak üzere genel popülasyondan elde edilen sonuçlar, 28,3 aylık bir medyan takip süresinde, PFS tehlike oranı (HR) 0,45 olacak şekilde (%95 güven aralığı [GA] 0,33 - 0,61) p değeri <0,0001) çalışma birincil sonlanım noktasını karşılamıştır. Foliküler lenfoma popülasyonundan elde edilen etkililik sonuçları Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14: Foliküler lenfoma etkililik verilerinin özeti – Çalışma CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid ve Rituksimab (N = 147)	Plasebo ve Rituksimab (N = 148)
Progresyonsuz sağkalım (PFS) (EMA Sansürleme Kuralları)		
Medyan PFS[a] (%95 CI) (aylar)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16)
HR (%95 CI)	0,40 (0,29, 0,55)[b]	
p-değeri	< 0,0001[c]	
Objektif cevap[d] (CR+PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) % 95 CI[f]	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47, 63,6)
Tam yanıt[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) % 95 CI[f]	51 (34,7) (27, 43)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Yanıt süresi (medyan) (ay) % 95 CI[a]	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25)
Genel Sağkalım (OS)		
OS oranı 5 yılda (%n) %CI	126 (85,9) (78,6, 90,9)	114 (77,0) (68,9, 83,3)
HR [%95 CI]	0,49 (0,28, 0,85) [b]	
Takip		
Ortalama takip süresi (min, maks.) (Ay)	67,81 (0,5, 89,3)	65,72 (0,6, 90,9)

a Kaplan-Meier analizinden ortalama tahmin

b Tehlike oranı ve güven aralığı tabakalandırılmamış Cox orantılı tehlike modelinden hesaplanmıştır.

c Log-rank testinden P değeri

d İkincil ve keşifsel sonlanım noktaları α-kontrollü değildir

e Ortalama medyan takip süresi 66,14 ay iken, R2 kolunda19 ölüm ve Kontrol Kolunda 38 ölüm meydana geldi.

f Binom dağılımı için kesin güven aralığı.

Rituksimab'a dirençli hastalar için foliküler lenfoma

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Araştırmacı veya yerel patolog tarafından değerlendirildiği üzere histolojik olarak doğrulanmış FL (Derece 1, 2, 3a veya MZL) tanılı en az 18 yaşında olan toplam 232 hasta, 12 siklus lenalidomid artı rituksimab ile ilk tedavi dönemine alınmıştır. İndüksiyon tedavisi süresinin sonunda CR / CRu, PR veya SD'ye ulaşan hastalar, idame tedavisi dönemine girmek üzere randomize edilmiştir. Kayıtlı tüm hastalara daha önce en az bir sistemik antilenfoma tedavisi uygulanmış olmalıdır. NHL-007 çalışmasının aksine, NHL-008 çalışması rituksimaba dirençli (rituksimab tedavisine 6 ay içinde yanıt vermeyen veya nükseden) veya rituksimab ve kemoterapiye çift dirençli olan hastaları içermiştir.

İndüksiyon tedavisi süresi boyunca, 12 siklusa kadar veya kabul edilemez toksisite oluncaya veya geri çekilmesine veya hastalık, ilerlemesine kadar, tekrarlayan 28 günlük siklusların 1-21. günlerinde 20 mg lenalidomid verilmiştir. Rituksimab dozu, 1. siklusta her hafta (1, 8, 15 ve 22. günler) ve 12 siklusa kadar 28 günlük siklusların ikisinde bir (3., 5., 7., 9. ve 11. sikluslar)

1. gününde 375 mg / m^2 dir. Rituksimab için tüm dozaj hesaplamaları, hastanın vücut yüzey alanına (BSA) ve gerçek ağırlığa dayanmaktadır.

Sunulan veriler, tek kollu indüksiyon tedavi dönemine odaklanan bir ara analize dayanmaktadır. Etkililik belirlemeleri, 1999 Uluslararası Çalışma Grubu Yanıt Kriterleri'nin (IWGRC) bir modifikasyonu kullanılarak, birincil sonlanım noktası olarak en iyi yanıtla ORR'ye dayanmaktadır. İkincil amaç DoR gibi diğer etkililik parametrelerini değerlendirmektir.

Tablo 15: Genel etkililik verilerinin özeti (İndüksiyon Tedavi Süresi) – Çalışma CC-5013-NHL-008

	Bütün Gönüllüler			**FL Gönüllüler**		
	Toplam N=187[a]	Rituksimab Refrakter: Evet N=77	Rituksimab Refrakter: Hayır N=110	Toplam N=148	Rituksimab Refrakter: Evet N=60	Rituksimab Refrakter: Hayır N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
RR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Yanıt alınan hasta sayısı	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
DoR[b] ≥ 6 ay olanların %si (%95 CI)[c]	93 (85,1, 96,8)	90,4 (73, 96,8)	94,5 (83,9, 98,2)	94,3 (85,5, 97,9)	96 (74,8, 99,4)	93,5 (81, 97,9)
DoR[b] ≥ 12 ay olanların %si (% 95 CI)[c]	79,1 (67,4, 87)	73,3 (51,2, 86,6)	82,4 (67,5, 90,9)	79,5 (65,5, 88,3)	73,9 (43, 89,8)	81,7 (64,8, 91)

CI = güven aralığı; DOR = yanıt süresi; FL = foliküler lenfoma

a Bu çalışma için birincil analiz popülasyonu indüksiyon etkililiği değerlendirilebilir (IEE) popülasyonudur.

b Yanıt süresi, hangisinin önce gerçekleştiğine bağlı olarak, ilk yanıttan (en az PR) belgelenmiş hastalık ilerlemesi veya ölümüne kadar geçen süre (ay) olarak tanımlanır.

c İstatistikler Kaplan-Meier yönteminden elde edilmiştir. % 95 CI Greenwood formülüne dayanmaktadır.

Notlar: Analiz, yalnızca indüksiyon tedavisinin ilk doz tarihinden sonra ve herhangi bir İdame Dönemi tedavisinden ve İndüksiyon Döneminde daha sonraki herhangi bir antilenfoma tedavisinden önce PR veya daha iyi olan kişiler için yapılmıştır. Yüzde, toplam yanıtlayan sayısına bağlıdır.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), olgun B hücreli neoplazm koşulları için pediyatrik popülasyonun tüm alt kümeleri için geçerli olan lenalidomid için ürüne özel bir feragat vermiştir. (Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

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 HCI 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 (Cmaks) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan (EAA) dozun artmasıyla orantısal olarak artar. Çoklu dozlar belirgin tıbbi ürün birikmesine neden olmaz. Plazmada, lenalidomidin S ve R enantiomerlerinin göreceli açığa çıkması sırasıyla yaklaşık %56 ve %44'tür.

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

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, lenalidomidin oral emilim oranının MM, MDS ve MHL hastalarında benzer olduğunu göstermektedir.

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

Lenalidomid günde 25 mg uygulandıktan sonra insan semeninde bulunmaktadır (dozun < % 0,01'i) ve sağlıklı gönüllülerde tıbbi ürün kesildikten 3 gün sonra semende tespit edilememektedir. (bakınız bölüm 4.4).

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

In vitro çalışmalar lenalidomidin, insan meme kanseri direnç proteini (BCRP), çoklu ilaç direnç proteini (MRP) taşıyıcıları MRP1, MRP2 ya da MRP3, organik anyon taşıyıcıları (OAT) OAT1

ve OAT3, organik anyon taşıyıcı polipeptit 1B1 (OATP1B1), organik katyon taşıyıcılar (OCT) OCT1 ve OCT2, çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini (MATE) MATE1 ve organik katyon taşıyıcıları yeni (OCTN) OCTN1 ve OCTN2'nin bir substratı olmadığını göstermektedir.

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

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

Lenalidomid düşük oranda metabolize edilir ve dozun % 82'si idrarla değişmeden atılır. Hidroksi- lenalidomid ve N-asetil-lenalidomid itrah edilen dozun sırasıyla % 4,59'unu ve % l,83'ünü temsil eder. Lenalidomidin böbrek klerensi glomerüler filtrasyon hızını aşar ve bu nedenle en azından belli bir derecede aktif olarak atılır.

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

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.

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

Böbrek yetmezliği:
Lenalidomid farmakokinetiği, malign olmayan durumlar nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmıştır. Bu çalışmada böbrek fonksiyonunu sınıflandırmak için iki yöntem kullanılmıştır: 24 saatlik sürede ölçülen üriner kreatinin klerensi ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan kreatinin klerensi. Sonuçlar böbrek fonksiyonu azaldıkça (< 50 mL/dakika)

toplam lenalidomid klerensinin orantılı olarak azaldığını ve EAA'da artış görüldüğünü göstermiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile hafif böbrek yetmezliği olan hastaların birleştirildiği grup ile karşılaştırıldığında orta dereceli böbrek yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan gönüllülerde EAA değeri sırasıyla 2,5, 4 ve 5 kat artmıştır. Lenalidomid yarılanma ömrü, kreatinin klerensi > 50 mL/dakika olan gönüllülerde yaklaşık olarak 3,5 saat iken böbrek fonksiyonu < 50 mL/dakikaya azalmış gönüllülerde 9 saatin üzerine çıkmıştır. Buna karşılık böbrek bozukluğu, lenalidomidin oral emilimini değiştirmemiştir. C_{maks} böbrek bozukluğu olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında benzerdir. Vücuttaki tıbbi ürünün yaklaşık %30'u 4 saatlik tek bir diyaliz seansı sırasında uzaklaştırılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilen doz ayarlaması Bölüm 4.2'de tanımlıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Popülasyon farmakokinetiği analizleri, hafif karaciğer yetmezliği (N=16, toplam bilirubin >1 ila ≤1,5 x ULN (Normal değerin üst sınırı) ya da AST > ULN) olan hastaları da kapsamaktadır ve hafif karaciğer yetmezliğinin lenalidomid klerensini (plazmada maruziyet) etkilemediğini göstermektedir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için veri mevcut değildir.

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

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 etkin maddenin uygulandığı dişi maymunların yavrularında non-patent anüs ve üst ve alt ekstremitelerde malformasyonlar (ekstremitelerde kıvrıklık, kısalık, oluşum bozukluğu, rotasyon kusuru ve/veya bir kısmının eksik olması, oligo ve/veya polidaktili) dahil olmak üzere 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* (sıçan 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

Kapsül çekirdeği:
Susuz laktoz (sığır sütünden elde edilir)
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Kapsül kapağı:
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır kaynaklı)
Kapsül gövdesi:
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir karton kutuda; her biri 7 kapsül içeren 3 adet PVC/PVdC-Alu blister (21 kapsül) olarak kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kapsüller açılmamalı ya da ezilmemelidir. Eğer lenalidomid tozu deriye temas ederse deri derhal sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Eğer lenalidomid mukoz membranlara temas ederse bol su ile iyice yıkanmalıdır.

Sağlık çalışanları ve bakıcılar, blister veya kapsülü tutarken tek kullanımlık eldivenler giymelidir. Daha sonra cildin maruz kalmasını önlemek için eldivenler dikkatlice çıkarılmalı, sızdırmaz bir plastik polietilen poşete yerleştirilmeli ve yerel gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır. Eller daha sonra su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Hamile olan veya hamile olabileceğinden şüphelenen kadınlar, blisteri veya kapsülü ellememelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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
Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sk. No: 1703/2
Çayırova/Kocaeli
Tel: 0850 250 66 56
e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2022/326

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 09.06.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ