

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 2.5 mg ta' lenalidomide.

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 5 mg ta' lenalidomide.

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 7.5 mg ta' lenalidomide.

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 10 mg ta' lenalidomide.

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 15 mg ta' lenalidomide.

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 20 mg ta' lenalidomide.

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin
Kull kapsula fiha 25 mg ta' lenalidomide.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin
Kapsuli ħodor u bojod, ta' daqs 4, 14 mm, immarkati b'"MYLAN/LL 2.5".

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin
Kapsuli bojod, ta' daqs 2, 18 mm, immarkati b'"MYLAN/LL 5".

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin
Kapsuli griži ċari u bojod, ta' daqs 2, 18 mm, immarkati b'"MYLAN/LL 7.5".

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ħodor u griż ċar, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 10”.

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin

Kapsuli bojod, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 15”.

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ħodor u bojod, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 20”.

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

Kapsuli bojod, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 25”.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Majeloma multipla

Lenalidomide Mylan mogħti waħdu hu indikat għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun giet iddijanostikata għall-ewwel darba u li kellhom trapjant awtologu ta' ċelluli staminali.

Lenalidomide Mylan bħala terapija kombinata flimkien ma' dexamethasone, jew bortezomib u dexamethasone, jew melphalan u prednisone (ara sezzjoni 4.2) hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li ma kinitx ikkurata fil-passat u li mhumiex eliġibbli għal trapjant.

Lenalidomide Mylan flimkien ma' dexamethasone hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rċieview mill-inqas terapija waħda fil-passat.

Sindromi majelodisplastiki

Lenalidomide Mylan mogħti waħdu hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'anemija li tiddependi fuq it-trasfuzjoni minhabba sindromi majelodisplastiki ta' riskju-baxx jew intermedju-1, assoċjati mat-tħassir iżolat ta' anormalità ċitogenika 5q meta għażliet terapewtiċi oħrajn ikunu insuffiċjenti jew inadegwati.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Lenalidomide Mylan mogħti waħdu huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli mantle li tkun irkadiet jew refrattarja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Limfoma follikulari

Lenalidomide Mylan flimkien ma' rituximab (antikorp anti-CD20) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari li jkunu ġew ikkurati għaliha qabel (Grad 1 – 3a).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Lenalidomide Mylan għandha tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Għall-indikazzjonijiet kollha deskritti hawn taht:

- Id-doża tinbidel skont ir-riżultati kliniċi u tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).
- Aġġustamenti tad-doża, matul it-trattament u l-bidu mill-ġdid tat-trattament, huma rakkomandati biex timmanigġja tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4, newtrogenija jew tossiċità oħra ta' Grad 3 jew 4 li tkun iġġudikata li tkun marbuta ma' lenalidomide.
- F'każ ta' newtrogenija, l-użu ta' fatturi tat-tkabbir fl-immanigġjar tal-pazjent għandu jiġi kkunsidrat.

- Jekk inqas minn 12-il siegħa jkunu għaddew minn meta l-pazjent ikun nesa jieħu d-doża, il-pazjent jista' jieħu d-doża. Jekk iktar minn 12-il siegħa jkunu għaddew minn meta l-pazjent ikun nesa jieħu d-doża fil-hin normal, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża, iżda għandu jieħu d-doża li jmiss fil-hin normali l-jum ta' wara.

Požologija

Majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba (NDMM)

Lenalidomide flimkien ma' dexamethasone sal-progressjoni tal-marda f'pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapijant

It-trattament b'Lenalidomide ma tridx tinbeda jekk l-Għadd Assolut tan-Newtrofili (ANC) ikun ta' $< 1.0 \times 10^9/L$, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $< 50 \times 10^9/L$.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hija ta' 25 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum.

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' doża ta' lenalidomide hija ta' 40 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1, 8, 15 u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija b'lenalidomide u dexamethasone sal-progressjoni tal-marda jew intolleranza.

Passi biex tnaqqas id-doża

	Lenalidomide ^a	Dexamethasone ^a
Doża tal-bidu	25 mg	40 mg
Livell tad-doża -1	20 mg	20 mg
Livell tad-doża -2	15 mg	12 mg
Livell tad-doża -3	10 mg	8 mg
Livell tad-doża -4	5 mg	4 mg
Livell tad-doża -5	2.5 mg	Mhux applikabbli

^a It-tnaqqis fid-doża għaż-żewġ prodotti jista' jiġi mmaniġġjat b'mod indipendenti

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqħu għal $< 25 \times 10^9/L$	Waqqaf id-dożaġġ ta' lenalidomide għall-bqija ta' ċiklu ^a
Jerġgħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$	Naqqas b'livell wieħed tad-doża meta d-dożaġġ jtkompla fiċ-ċiklu li jkun imiss

^a Jekk isseħħ tossiċità li tillimita d-doża (DLT – Dose Limiting Toxicity) f'> jum 15 ta' ċiklu, id-dożaġġ ta' lenalidomide se jiġi interrott għal mill-inqas il-bqija ta' ċiklu kurrenti ta' 28 jum.

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtrogenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqa' għal $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Imur lura għal $\geq 1 \times 10^9/L$ meta n-newtrogenija tkun l-unika tossiċità li tiġi osservata	Erga' ibda lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum
Imur lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, ħlief newtrogenija, jiġu osservati	Erga' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża - 1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Imur lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Erga' ibda lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtrogenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, zid fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

Għal tossiċità ematoloġika, id-doża ta' lenalidomide tista' tiġi introdotta mill-ġdid għal-livell ta' doża oghla li jmiss (sad-doża tal-bidu) meta jkun hemm titjib fil-funzjoni tal-mudullun tal-għadam (l-ebda tossiċità ematoloġika għal mill-inqas 2 ċikli konsekuttivi: ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ b'għadd tal-plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/L$ fil-bidu ta' ċiklu ġdid).

Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone segwit minn lenalidomide u dexamethasone sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda f'pazjentili mhumiex eliġibbli għal trapjant

Trattament inizjali: Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone
Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun $< 1.0 \times 10^9/L$, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun $< 50 \times 10^9/L$.

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi 25 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1-14 ta' kull ċiklu ta' 21 jum flimkien ma' bortezomib u dexamethasone. Bortezomib għandu jingħata bħala injezzjoni għal taht il-ġilda (1.3 mg/m^2 erja tas-superfiċje tal-ġisem) darbtejn fil-ġimgħa f'jiem 1, 4, 8 u 11 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża, l-iskeda u l-aġġustamenti fid-doża tal-prodotti mediċinali li jingħataw ma' lenalidomide, ara Sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

Huma rakkomandati sa tmien ċikli ta' 21 jum ta' trattament (24 ġimgħa ta' trattament inizjali).

Trattament li jkompli: Lenalidomide flimkien ma' dexamethasone sal-progressjoni

Wieħed għandu jkompli lenalidomide 25 mg darba kuljum f'jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum) flimkien ma' dexamethasone. It-trattament għandha titkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Passi biex titnaqqas id-doża

	Lenalidomide ^a
Doża tal-bidu	25 mg
Livell tad-doża -1	20 mg
Livell tad-doża -2	15 mg
Livell tad-doża -3	10 mg
Livell tad-doża -4	5 mg
Livell tad-doża -5	2.5 mg

^a It-tnaqqis fid-doża għall-prodotti kollha jista' jiġi mmanigġjat b'mod indipendenti

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqħu għal $< 30 \times 10^9/L$ Jerggħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli t-trattament b'lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taht $30 \times 10^9/L$ Jerggħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqa' għal $< 0.5 \times 10^9/L$ Jerggħu lura għal $\geq 1 \times 10^9/L$ meta n-newtopenija tkun l-unika tossiċità osservata	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide bid-doża tal-bidu darba kuljum
Jerga' lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta jkun osservati tossiċitajiet ematoloġiċi dipendenti fuq id-doża apparti n-newtopenija.	Kompli lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 0.5 \times 10^9/L$ Jergħa' lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum.

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtopenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, žid fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide

Lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone segwit minn lenalidomide ta' manteniment f'pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapijant

It-trattament b'Lenalidomide m'għandhiex tinbeda jekk l-ANC ikun ta' $< 1.5 \times 10^9/L$, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $< 75 \times 10^9/L$.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija lenalidomide 10 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal sa 9 ċikli, melphalan 0.18 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, prednisone 2 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Pazjenti li jtemmu 9 ċikli jew li ma jkunux kapaċi jtemmu t-terapija kombinata minħabba intolleranza, jiġu kkurati b'monoterapija b'lenalidomide: 10 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum mogħti sal-progressjoni tal-marda.

Passi biex tnaqqas id-doża

	Lenalidomide	Melphalan	Prednisone
Doża tal-bidu	10 mg ^a	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Livell tad-doża -1	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
Livell tad-doża -2	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
Livell tad-doża -3	2.5 mg	Mhux applikabbli	0.25 mg/kg

^a Jekk in-newtopenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, žid fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
L-ewwel jaqgħu għal $< 25 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 25 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Ergħa' ibda lenalidomide u melphalan fil-livell tad-doża -1
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 30 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Ergħa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3) darba kuljum.

Għadd assolut tan-newtrofili (Absolute neutrophil count - ANC) - newtopenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqgħu għal $< 0.5 \times 10^9/L$ Jergħa' lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta n-newtopenija tkun l-unika tossiċità li tiġi osservata	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Ergħa' ibda lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum
Jergħa' lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, ħlief newtopenija, jiġu osservati	Ergħa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 0.5 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Ergħa' ibda lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtopenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, žid fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

Manteniment b'lenalidomide f'pazjenti li kellhom trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (autologous stem cell transplantation, ASCT)

Il-manteniment b'lenalidomide għandu jinbeda wara irkupru ematoloġiku adegwat wara ASCT f'pazjenti mingħajr evidenza ta' progressjoni. It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun ta' $< 1.0 \times 10^9/L$, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $< 75 \times 10^9/L$.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi ta' 10 mg mill-ħalq darba kuljum kontinwament (f'jiem 1 sa 28 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum) mogħtija sal-progressjoni tal-marda jew intolleranza. Wara 3 ċikli ta' manteniment b'lenalidomide, id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg mill-ħalq darba kuljum jekk tkun ittollerata.

Passi biex tnaqqas id-doża

	Doża tal-bidu (10 mg)	Jekk id-doża tiżdied (15-il mg) ^a
Livell tad-doża -1	5 mg	10 mg
Livell tad-doża -2	5 mg (jiem 1-21 kull 28 jum)	5 mg
Livell tad-doża -3	Mhux applikabbli	5 mg (jiem 1-21 kull 28 jum)
Tagħtix doża inqas minn 5 mg (jiem 1-21 kull 28 jum)		

^a Wara 3 ċikli ta' manteniment b'lenalidomide, id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg mill-ħalq darba kuljum jekk tkun ittollerata.

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqħu għal $< 30 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $30 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
Jaqa' għal $< 0.5 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 0.5 \times 10^9/L$ Jergħu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtopenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, žid fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide

Majeloma multipla b'mill-inqas terapija wahda fil-passat

It-trattament b'lenalidomide ma jridx tinbeda jekk l-għadd tal-ANC ikun ta' $< 1.0 \times 10^9/L$, u/jew tal-plejtlits ikun ta' $< 75 \times 10^9/L$ jew, skont l-infiltrazzjoni tal-mudullun tal-għadam minn ċelluli tal-plażma, l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $< 30 \times 10^9/L$.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi 25 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Id-doża rakkomandata ta' dexamethasone hi ta' 40 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4, 9 sa 12, u 17 sa 20 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għall-ewwel 4 ċikli tat-terapija, u mbagħad 40 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 4 kull 28 jum.

It-tobba li jagħtu riċetta għal din il-medicina għandhom jevalwaw b'attenzjoni liema doża ta' dexamethasone għandha tintuża, billi jikkunsidraw il-kundizzjoni u l-istat tal-marda tal-pazjent.

Passi biex tnaqqas id-doża

Doża tal-bidu	25 mg
Livell tad-doża -1	15 mg
Livell tad-doża -2	10 mg
Livell tad-doża -3	5 mg

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
L-ewwel jaqgħu għal < 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2 jew -3) darba kuljum. Tihux doża ta' inqas minn 5 mg darba kuljum.

Għadd assolut tan-newtrofili (*Absolute neutrophil count* ANC) - newtrogenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqa' għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġa' lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta n-newtrogenija hi l-unika tossiċità li tkun osservata	Kompli lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum
Jerġa' lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża li mhumiex ohrajn ikunu osservati	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġa' lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3) darba kuljum. Tiehux doża ta' inqas minn 5 mg darba kuljum.

^aFid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtrogenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, žid fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

Sindromi majelodisplastiki (*Myelodysplastic syndromes, MDS*)

Il-kura b'lenalidomide m'għandhiex tinbeda jekk l-ANC ikun ta' < 0.5 x 10⁹/L u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' < 25 x 10⁹/L.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi ta' 10 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum.

Passi biex tnaqqas id-doża

Doża tal-bidu	10 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21 kull 28 jum
Livell tad-doża -1	5 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 28 kull 28 jum
Livell tad-doża -2	2.5 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 28 kull 28 jum
Livell tad-doża -3	2.5 mg kull jumejn f'jiem 1 sa 28 kull 28 jum

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqgħu għal < 25 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 25 x 10 ⁹ /L - < 50 x 10 ⁹ /L f' mill-inqas 2 okkażjonijiet għal ≥ 7 ijiem jew meta l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L fi kwalunkwe ħin	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3)

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtrogenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
Jaqa' għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide

Jiġi lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3)
---	--

Twaqqif ta' lenalidomide

Pazjenti mingħajr mill-inqas rispons eritrojde żgħir fi żmien 4 xhur mit-terapija tal-bidu, muri b' mill-inqas minn tnaqqis ta' 50% fil-htigijiet tat-trasfużjoni jew, jekk il-pazjent ma jkollux trasfużjoni, zieda ta' 1 g/dl fl-emoglobina, għandhom iwaqqfu l-kura b' lenalidomide.

Limfoma taċ-ċelluli mantle (Mantle cell lymphoma, MCL)

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi ta' 25 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum.

Passi biex tnaqqas id-doża

Doża tal-bidu	25 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum
Livell tad-doża -1	20 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum
Livell tad-doża -2	15 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum
Livell tad-doża -3	10 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum
Livell tad-doża -4	5 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum
Livell tad-doża -5	2.5 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum ¹ 5 mg kull jumejn f'jiem 1 sa 21, kull 28 jum

¹ F'pajjiżi fejn il-kapsula ta' 2.5 mg hi disponibbli.

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqi għal $< 50 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b' lenalidomide u wettaq Għadd Shiħ tad-Demm (Complete Blood Count, CBC) mill-inqas kull 7 jiem
Jerġi lura għal $\geq 60 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $50 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b' lenalidomide u wettaq is-CBC mill-inqas kull 7 jiem
Jerġi lura għal $\geq 60 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3, -4 jew -5). Tagħtix doża taħt livell tad-doża -5.

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
Jaqa' għal $< 1 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 7 jiem jew Jaqa' għal $< 1 \times 10^9/L$ ma' deni assoċjat (temperatura tal-ġisem ta' $\geq 38.5^\circ C$) jew Jaqa' għal $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b' lenalidomide u wettaq is-CBC mill-inqas kull 7 jiem
Jerġi lura għal $\geq 1 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $1 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 7 jiem jew waqgħa għal $< 1 \times 10^9/L$ flimkien ma' deni assoċjat (temperatura tal-ġisem ta' $\geq 38.5^\circ C$) jew waqgħa għal $< 0.5 \times 10^9/L$ Jerġi lura għal $\geq 1 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b' lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3, -4, -5) darba kuljum. Tagħtix doża taħt livell tad-doża -5

Limfoma folliculari (FL)

It-trattament b'lenalidomide m'għandux tinbeda jekk l-ANC ikun $< 1 \times 10^9/L$, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun $< 50 \times 10^9/L$ sakemm mhux sekondarji għall-infiltrazzjoni tal-limfoma fil-mudullun.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi 20 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum sa massimu ta' 12-il ċiklu tat-trattament. Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' rituximab hi 375 mg/m² ġol-vini (IV) kull ġimgħa f'Ċiklu 1 (jiem 1, 8, 15, u 22) u f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum minn ċikli 2 sa 5.

Passi biex tnaqqas id-doża

Doża tal-bidu	20 mg darba kuljum f'jiem 1-21, kull 28 jum
Livell tad-Doża -1	15 mg darba kuljum f'jiem 1-21, kull 28 jum
Livell tad-Doża -2	10 mg darba kuljum f'jiem 1-21, kull 28 jum
Livell tad-Doża -3	5 mg darba kuljum f'jiem 1-21, kull 28 jum

Għal aġġustamenti fid-doża minhabba tossiċità b'rituximab, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott korrispondenti.

Trombocitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqgħu għal $< 50 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$	Kompli fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $50 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3). Tagħtix doża taħt il-livell tad-doża -3.

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
Jaqa' għal $< 1.0 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 7 ijiem jew Jaqa' għal $< 1.0 \times 10^9/L$ ma' deni assoċjat (temperatura tal-ġisem $\geq 38.5^\circ C$) jew Jaqa' għal $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġa' lura għal $\geq 1.0 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $1.0 \times 10^9/L$ għal mill-inqas 7 ijiem jew waqgħa għal $< 1.0 \times 10^9/L$ flimkien ma' deni assoċjat (temperatura tal-ġisem $\geq 38.5^\circ C$) jew waqgħa għal $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jirritorna għal $\geq 1.0 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3). Tagħtix doża taħt il-livell tad-doża -3

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtopenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, žid G-CSF

Limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL) jew limfoma folliculari (FL)

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS)

Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu profilassi għal TLS (allopurinol, rasburicase jew ekwivalenti skont il-linji gwida istituzzjonali) u jkunu idratati tajjeb (mill-ħalq) matul l-ewwel ġimgħa tal-ewwel ċiklu jew għal perjodu itwal jekk indikat klinikament. Biex isir monitoraġġ għal TLS, il-pazjenti

għandha ssirilhom stampa tal-kimika tad-demem b'testijiet fuq demm li jittiehed kull ġimgħa matul l-ewwel ċiklu u kif indikat klinikament.

Lenalidomide jista' jitkompla (doża ta' manutenzjoni) f'pazjenti b'TLS skont il-laboratorju jew TLS kliniku ta' Grad 1, jew fid-diskrezzjoni tat-tabib, naqqas id-doża b'livell wiehed u kompli lenalidomide. Għandha tiġi pprovduta idratazzjoni minn ġol-vini b'mod vigoruż u mmaniġġjar mediku xieraq skont l-istandard lokali ta' trattament, sakemm l-anormalitajiet tal-elettroliti jiġu kkoreġuti. It-terapija b'rasburicase tista' tkun meħtieġa biex tnaqqas l-iperurikemija. Jekk il-pazjent għandux jiddaħħal l-isptar se tkun fid-diskrezzjoni tat-tabib.

F'pazjenti b'TLS kliniku ta' Grad 2 sa 4, waqqaf lenalidomide u ikseb stampa tal-kimika tad-demem fil-ġimgħa jew kif indikat klinikament. Għandha tiġi pprovduta idratazzjoni minn ġol-vini b'mod vigoruż u mmaniġġjar mediku xieraq skont l-istandard lokali ta' trattament, sakemm l-anormalitajiet tal-elettroliti jiġu kkoreġuti. It-terapija b'rasburicase u jekk il-pazjent għandux jiddaħħal l-isptar se jkunu fid-diskrezzjoni tat-tabib. Meta t-TLS jirriżolvi għal Grad 0, erġa' ibda lenalidomide bid-doża iktar baxxa li jkun imiss skont id-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur

Fid-diskrezzjoni tat-tabib, lenalidomide jista' jitkompla f'pazjenti b'reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR) ta' Grad 1 jew 2 mingħajr interruzzjoni jew modifika. Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jistgħu jingħataw terapija b'medicini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), kortikosteroidi u/jew analġeżiċi narkotiċi għal tul ta' żmien limitat f'pazjenti b'TFR ta' Grad 3 jew 4, waqqaf it-trattament b'lenalidomide u ibda t-trattament b'NSAIDs, kortikosteroidi u/jew analġeżiċi narkotiċi. Meta t-TFR tonqos għal ≤ Grad 1 erġa' ibda t-trattament b'lenalidomide fl-istess livell tad-doża għall-kumplement taċ-ċiklu. Il-pazjenti jkunu jistgħu jiġu kkurati għal immaniġġjar tas-sintomi skont il-gwida għat-trattament ta' TFR ta' Grad 1 u 2 (ara sezzjoni 4.4).

L-indikazzjonijiet kollha

Għal tossiċitajiet oħrajn ta' Grad 3 jew 4 li jkunu ġġudikati li huma relatati ma' lenalidomide, it-trattament għandha titwaqqaf u tinbeda mill-ġdid biss fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss meta t-tossiċità tkun naqset għal ≤ Grad 2, skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' lenalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' grad 2 jew 3. Lenalidomide irid jitwaqqaf għal anġioedema, reazzjoni anafilattika, raxx ta' grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN – toxic epidermal necrosis) jew Reazzjoni tal-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) tiġi ssuspettata u m'għandux jerġa' jitkompla wara li jkun twaqqaf minhabba dawn ir-reazzjonijiet.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Lenalidomide Mylan m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolesxenti mit-twelid sa inqas minn 18-il sena minhabba tħassib dwar sigurtà (ara sezzjoni 5.1).

Anzjani

Dejta farmakokinetika disponibbli bħalissa hi deskritta f'sezzjoni 5.2. Lenalidomide intuża fi studji kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla li kellhom sa 91 sena, f'sindromi majelodisplastici f'pazjenti li kellhom sa 95 sena u f'limfoma taċ-ċelluli mantle f'pazjenti li kellhom sa 88 sena (ara sezzjoni 5.1).

Minhabba li pazjenti anzjani għandhom iktar ċans li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni renali, għandha tingħata attenzjoni fl-għażla tad-doża, u jkun prudenti li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba; pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba li jkollhom 75 sena u aktar, għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel ma t-trattament jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena, ikkurati b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone, id-doża tal-bidu ta' dexamethasone hi ta' 20 mg darba kuljum f'Jiem 1, 8, 15 u 22 ta' kull ciklu tat-trattament ta' 28 jum.

L-ebda aġġustament fid-doża mhu propost għal pazjenti li jkollhom aktar minn 75 sena li jigu kkurati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone.

F'pazjenti ddiġanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla li jkollhom 75 sena u aktar, li rċivew lenalidomide, kien hemm inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-twaqqif tat-trattament.

It-terapija kombinata ta' lenalidomide kien ittollerata inqas f'pazjenti b'majeloma multipla ddiġanostikata għall-ewwel darba, li kellhom aktar minn 75 sena meta mqabbla mal-popolazzjoni żagħżuġha. Dawn il-pazjenti waqfu b'rata oġhla minhabba intolleranza (avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' Grad 3 jew 4), meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom < 75 sena

Majeloma multipla: pazjenti b'mill-inqas terapija waħda fil-passat

Il-perċentwali ta' pazjenti b'majeloma multipla li kellhom 65 sena jew iktar ma kienx differenti b'mod sinifikanti bejn il-gruppi ta' lenalidomide/dexamethasone u tal-placebo/dexamethasone. L-ebda differenza ġenerali fis-sigurtà u l-effikaċja ma kienet osservata bejn dawn il-pazjenti u l-pazjenti li kienu iżgħar, iżda l-predispożizzjoni ikbar f'individwi li għandhom iktar żmien ma tistax tiġi eskluża.

Sindromi majelodisplastiki

Għal pazjenti b'sindromi majelodisplastiki kkurati b'lenalidomide, l-ebda differenza globali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġiet osservata bejn pazjenti li kellhom iktar minn 65 sena u pazjenti iżgħar.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Għal pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle kkurati b'lenalidomide, ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà u l-effikaċja bejn pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom taħt il-65 sena.

Limfoma follikulari

Għal pazjenti b'limfoma follikulari kkurati b'lenalidomide flimkien ma' rituximab, ir-rata globali ta' avvenimenti avversi hija simili għal pazjenti tal-età ta' 65 sena jew iktar meta mqabbla ma' pazjenti taħt il-65 sena. Ma ġiet osservata l-ebda differenza ġenerali fl-effikaċja bejn iż-żewġ gruppi ta' etajiet.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Lenalidomide jitneħħa b'mod primarju mill-kliwi; pazjenti bi gradi akbar ta' indeboliment tal-kliwi jista' jkollhom indeboliment fit-tolleranza għat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Għandha tingħata attenzjoni fl-għażla tad-doża u l-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat.

L-ebda aġġustamenti fid-doża m'huma meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment hafif renali u majeloma multipla, sindromi majelodisplastiki, limfoma taċ-ċelluli mantle jew limfoma follikulari.

L-aġġustamenti fid-doża li ġejjin huma rakkomandati fil-bidu tat-terapija u matul it-trattament għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever fil-funzjoni renali jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju. M'hemm l-ebda esperjenzi ta' provi ta' fażi 3 b'Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD - End Stage Renal Disease) (CLcr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijalizi).

Majeloma multipla

Funzjoni renali (CLcr)	Aġġustament fid-doża
Indeboliment moderat renali ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	10 mg darba kuljum ¹
Indeboliment sever renali ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li ma teħtieġx id-dijalizi)	7.5 mg darba kuljum ² 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li teħtieġ id-dijalizi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-

Funzjoni renali (CLcr)	Aggustament fid-doża
	dijalizi.

¹ Id-doża tista' tiżdied għal 15 mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ma jkunx qed jirrispondi għat-trattament u qed jittollera t-trattament.

² F'pajjiżi fejn il-kapsula ta' 7.5 mg hi disponibbli.

<i>Sindromi majelodisplastici</i> Funzjoni	Aggustament tad-doża	
Indeboliment moderat tal-kliewi ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	Doża tal-bidu	5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -1*	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darba kull jumejn (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment sever tal-kliewi ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li ma teħtiegħ id-dijalizi)	Doża tal-bidu	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -1*	2.5 mg kull jumejn (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li teħtiegħ id-dijalizi)	Doża tal-bidu	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -1*	2.5 mg kull jumejn (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Fil-jiem tad-dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-dijalizi.		

* Passi rakkomandati għat-tnaqqis tad-doża matul il-kura u l-bidu tal-kura mill-ġdid biex timmanigġja newtrogenija jew tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4, jew tossiċità oħra ta' Grad 3 jew 4 iġġudikata li tkun relatata ma' lenalidomide, kif deskritt hawn fuq.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Funzjoni renali (CLcr)	Aggustament tad-doża
	(jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment moderat renali $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$	10 mg darba kuljum ¹
Indeboliment sever renali ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li ma teħtiegħ id-dijalizi)	7.5 mg darba kuljum ² 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (<i>End Stage Renal Disease</i> (ESRD)) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li teħtiegħ id-dijalizi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-dijalizi.

¹ Id-doża tista' tiżdied għal 15 mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ma jkunx qed jirrispondi għall-kura u qed jittollera l-kura.

² F'pajjiżi fejn il-kapsula ta' 7.5 mg hi disponibbli.

Limfoma follikulari

Funzjoni tal-kliewi (CLcr)	Aggustament fid-doża
	(jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment moderat tal-kliewi ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)	10 mg darba kuljum ^{1,2}
Indeboliment sever tal-kliewi ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li ma teħtiegħ id-dijalizi)	L-ebda dejta mhi disponibbli ³
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, li teħtiegħ id-dijalizi)	L-ebda dejta mhi disponibbli ³

¹ Id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ikun ittollera t-terapija.

² Għal pazjenti fuq doża tal-bidu ta' 10 mg, f'każ ta' tnaqqis fid-doża għall-immaniġġjar ta' newtropenija jew tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, jew tossiċità oħra ta' grad 3 jew 4 meqjusa li hija relatata ma' lenalidomide tagħtix doża inqas minn 5 mg darb'iva u darba le jew 2.5 mg darba kuljum.

³ Pazjenti b'indeboliment renali sever jew ESRD ġew esklużi mill-istudju.

Wara l-bidu tat-terapija b'lenalidomide, tibdil sussegwenti fid-doża ta' lenalidomide f'pazjenti b'indebolimenti fil-kliwi għandu jkun ibbażat fuq it-tolleranza tal-pazjent individwali għat-trattament, kif deskritt hawn fuq.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Lenalidomide għadu ma kienx studjat formalment f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied u m'hemm l-ebda rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-kapsuli ta' Lenalidomide Mylan għandhom jittiehdu mill-ħalq bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin fil-jiem skedati. Wieħed m'għandux jiftaħ, jaqsam il-kapsuli jew jomgħodhom. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ, preferibbilment mal-ilma, mal-ikel jew mingħajru.

Hu rakkomandat li tagħfas biss fuq tarf wieħed tal-kapsula biex tneħħiha mill-folja biex b'hekk tnaqqas ir-riskju ta' deformazzjoni jew qsim tal-kapsula.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Nisa tqal
- Nisa li jista' jkollhom tfal, ħlief jekk il-kundizzjonijiet kollha tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala jkun ssodisfati (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta lenalidomide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, irid jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti qabel it-trattament jibda.

Twissija dwar it-tqala

Lenalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratoġenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-ħajja. Lenalidomide iproduċa malformazzjonijiet fiġ-xadini simili għal dawk deskritti b'thalidomide (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Jekk lenalidomide jittiehed matul it-tqala, effett teratoġeniku ta' lenalidomide fil-bnedmin hu mistenni.

Il-kundizzjonijiet tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala jridu jkun ssodisfati mill-pazjenti kollha, ħlief jekk hemm evidenza affidabbli li l-pazjenta ma jstax ikollha tfal.

Kriterji għal nisa li ma jstax ikollhom tfal

Pazjenta, jew sieħba ta' pazjent raġel, hija kkunsidrata li jista' jkollha tfal ħlief jekk tissodisfa mill-inqas wieħed mill-kriterji li ġejjin:

- Età ≥ 50 sena u amenorreika għal ≥ 1 sena (Amenorrea wara terapija tal-kanċer jew matul it-treddiġ ma teskludix li l-mara jista' jkollha tfal).
- Kollass prematur tal-ovarji kkonfermat minn ġinekologu speċjalista
- Operazzjoni *salpingo-oophorectomy* bilaterali, jew isterektomija li jkun saru fil-passat
- Ġenotip XY, sindromu ta' Turner, aġenesi tal-utru.

Pariri

Għal nisa li jista' jkollhom tfal, lenalidomide hu kontraindikata ħlief jekk ikunu ssodisfati dawn kollha

li ġejjin:

- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku mistenni lit-tarbija mhix imwielda
- Hi tifhem il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva mingħajr interruzzjoni, mill-inqas 4 ġimgħat qabel tibda t-treatment, matul il-perjodu kollu tat-treatment, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-treatment
- Anki jekk mara li jista' jkollha tfal ikollha l-amenorea, trid issegwi l-pariri kollha dwar kontraċezzjoni effettiva
- Hi għandha tkun kapaċi li tkun konformi b'miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva
- Hi nformata u tifhem il-konsegwenzi potenzjali tat-tqala u l-htieġa li tiegħu parir malajr jekk hemm riskju ta' tqala
- Hi tifhem il-htieġa li tibda t-treatment malli tingħata lenalidomide wara test tat-tqala negattiv
- Hi tifhem il-htieġa u taċċetta li tagħmel test tat-tqala kull mill-inqas 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
- Tirrikonoxxi li tifhem il-perikli u l-prekawzjonijiet meħtieġa marbuta mal-użu ta' lenalidomide.

Għal pazjenti rġiel li qed jieħdu lenalidomide, informazzjoni farmakokinetika wriet li lenalidomide jinsab fis-semen uman f'livelli estremament baxxi matul it-treatment, u ma jkunx jista' jiġi osservat fis-semen uman 3 ijiem wara li s-sustanza titwaqqaf fil-persuna f'saħħitha (ara sezzjoni 5.2). Bħala prekawzjoni u meta wiehed jikkunsidra popolazzjonijiet speċjali bi żmien tal-eliminazzjoni mtawwal, bħal indeboliment tal-kliwi, il-pazjenti rġiel kollha li qed jieħdu lenalidomide jridu jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Jifhemu r-riskju teratoġeniku mistenni jekk jagħmlu attività sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal
- Jifhemu l-htieġa li għandhom jużaw kondom jekk jagħmlu attività sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal li ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni effettiva (anki jekk ir-raġel kellu vasektomija), matul it-treatment u għal mill-inqas 7 ijiem wara l-interruzzjonijiet tad-doża u/jew il-waqfien tat-treatment.
- Jifhem li jekk is-sieħba tiegħu tohroġ tqila waqt li hu jkun qed jieħu Lenalidomide Mylan jew ftit wara li jkun waqaf jieħu Lenalidomide Mylan, hu għandu jinforma lit-tabib kuranti tiegħu immedjatament u hu rakkomandat li jirreferi lis-sieħba tiegħu lil tabib li jispeċjalizza jew b'esperjenza fit-teratoġija għal evalwazzjoni u parir.

Min jagħti r-riċetta għandu jiżgura li għal nisa li jista' jkollhom tfal:

- Il-pazjenta tkun konformi mal-kundizzjonijiet tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala, li jinkludu konferma li hi għandha livell adegwat ta' għarfien
- Il-pazjenta rrikonoxxiet il-kundizzjonijiet imsemmija qabel

Kontraċezzjoni

Nisa li jista' jkollhom tfal iridu jużaw mill-inqas metodu wiehed effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel it-terapija, matul it-terapija, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara t-terapija b'lenalidomide, u anke f'każ ta' interruzzjoni tad-doża, hliet jekk il-pazjenta tagħmel impenn għal astinenza sesswali assoluta u kontinwa, li tiġi kkonfermata kull xahar. Jekk ma tkunx stabbilita fuq kontraċezzjoni effettiva, il-pazjenta għandha tiġi riferuta lil professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun imħarreg kif suppost, għal parir fuq il-kontraċezzjoni biex il-kontraċezzjoni tkun tista' tinbeda.

Dawn li ġejjin jistgħu jiġu kkunsidrati bħala eżempji ta' metodi adattati ta' kontraċezzjoni adattati:

- Impjant
- Sistema ta' go l-utru li terhi levonorgestrel (*intrauterine system* - IUS)
- Medroxyprogesterone acetate depot
- Sterilizzazzjoni tat-tubi
- Kopulazzjoni sesswali li tkun biss ma' raġel li kellu vasektomija; il-vasektomija trid tkun ikkonfermata minn żewġ analiżi negattivi tas-semen
- Pilloli li jkun fihom il-progesterone biss li jinibixxu l-ovulazzjoni (i.e. desogestrel)

Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jieħdu lenalidomide f'terapija kombinata, u, fi grad anqas, f'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi

majelodisplastici u limfoma tač-ċelluli mantle li jkunu qed jieħdu lenalidomide waħdu, it-teħid flimkien ta' pilloli orali tal-kontraċezzjoni kombinati mhuwiex rakkomandat (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jekk pazjenta tkun qed tuża kontraċezzjoni kombinata orali, il-pazjenta għandha taqleb għal wieħed mill-metodi effettivi elenkati hawn fuq. Ir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż jibqa' sejjer għal 4–6 ġimgħat wara t-twaqqif tal-kontraċezzjoni kombinata orali. L-effikaċja ta' sterojdi kontraċettivi tista' titnaqqas matul it-trattament flimkien ma' dexamethasone (ara sezzjoni 4.5).

Impjanti u sistemi ta' ġo l-utru li jerħu levonorgestrel huma assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' infezzjoni fil-ħin tal-inserzjoni u ma' hrug' irregolari ta' demm vaġinali. Anti-bijotiċi profilattici għandhom jiġu kkunsidrati partikularment f'pazjenti b'newtrogenija.

Sistemi ta' ġo l-utru li jerħu r-ram ġeneralment mhumiex rakkomandati minħabba r-riskji potenzjali ta' infezzjoni fil-ħin ta' l-inserzjoni u t-telf ta' demm mestrwali li jista' jikkomprometti pazjenti b'newtrogenija jew bi tromboċitopenija.

Ittestjar għat-tqala

Skont il-prattika lokali, testijiet tat-tqala li jkunu sorveljati medikament b'minimu ta' sensitività ta' 25 mIU/mL għandhom jitwettqu għal nisa li jista' jkollhom tfal kif spjegat hawn taħt. Din il-ħtieġa tinkludi nisa li jista' jkollhom tfal li jipprattikaw astinenza sesswali assoluta u kontinwa. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-hrug' tar-riċetta u l-għoti tal-medicina għandhom iseħħu fl-istess jum. L-għoti ta' lenalidomide lin-nisa li jista' jkollhom tfal għandu jseħħ fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta.

Qabel ma tibda t-trattament

Test tat-tqala li jkun sorveljat medikament għandu jitwettaq matul il-konsultazzjoni, meta tingħata riċetta għal lenalidomide, jew fit-3 ijiem qabel ma jsir l-eżami mediku mill-persuna li ser tagħti r-riċetta, għadarba l-pazjenta kienet tuża kontraċezzjoni effettiva għal mill-inqas 4 ġimgħat. It-test irid jiżgura li l-pazjenta ma tkunx tqila meta tibda t-trattament b'lenalidomide.

Segwitu u t-tmiem tat-trattament

Test tat-tqala li jkun sorveljat medikament għandu jkun ripetut kull mill-inqas 4 ġimgħat, inkluż mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-trattament, minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata. Dawn it-testijiet tat-tqala għandhom jitwettqu fil-jum tal-eżami mediku meta tingħata r-riċetta għall-medicina jew fit-3 ijiem qabel ma jsir l-eżami mediku mill-persuna li ser tagħti r-riċetta għall-medicina.

Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex qatt ma jagħtu dan il-prodott medicinali lil xi persuna oħra u biex jieħdu lura kwalunkwe kapsuli mhux użati lill-ispizjar tagħhom fit-tmiem tat-trattament għal rimi bla periklu.

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm matul it-terapija jew għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tat-trattament b'lenalidomide.

Il-professjonisti tat-trattament tas-saħħa u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 6.6).

Materjal edukattiv, restrizzjonijiet meta tingħata riċetta u waqt li tagħti l-medicina li għaliha tkun inkitbet riċetta

Biex tgħin lil pazjenti jevitaw l-espożizzjoni tal-fetu għal lenalidomide, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ser jipprovdi materjal edukattiv lill-professjonisti fil-qasam tas-saħħa biex isahħaħ it-twissijiet dwar it-teratoġeniċità mistennija ta' lenalidomide, biex jipprovdi parir fuq il-kontraċezzjoni qabel ma tinbeda t-terapija, u biex jipprovdi gwida fuq il-ħtieġa għall-ittestjar għat-tqala. Min jikteb ir-riċetta jrid jinforma lill-pazjenti rġiel u nisa dwar ir-riskju teratoġeniku mistenni u l-miżuri stretti ta' prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala u jipprovdi lill-pazjenti b'fuljett edukattiv adattat, kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti b'konformità mas-sistema nazzjonali implimentata tal-kards tal-pazjent. Distribuzzjoni kkontrollata

nazzjonali giet implimentata b'kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. Sistema ta' distribuzzjoni nazzjonali kkontrollata tinkludi l-użu ta' kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti għal kontrolli tal-għoti tar-riċetta u/jew ta' tqassim tal-medicina, u l-għbir ta' dejta dettaljata fir-rigward tal-indikazzjoni sabiex l-użu off-label jiġi mmonitorjat mill-qrib fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-ħruġ tar-riċetta u l-għoti tal-medicina għandhom isehħu fl-istess jum. L-għoti ta' lenalidomide lil nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jsehh fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta u wara riżultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun medikament issorveljat. Riċetti għal nisa li jistgħu joħroġu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 4 ġimgħat skont il-korsijiet tad-dożaġġ għall-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.2), u r-riċetti għall-pazjenti l-oħrajn kollha jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 12-il ġimgħa.

Twissijiet speċjali oħrajn u prekawzjonijiet għall-użu

Infart mijokardijaku

Infart mijokardijaku kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide, partikolarment f'pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju u fl-ewwel 12-il xahar meta jintuża flimkien ma' dexamethasone. Pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju – li jinkludu trombozi – għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tittiehed azzjoni biex il-fatturi kollha ta' riskju modifikabbli jiġu mminimizati kemm jista' jkun (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidimja).

Avvenimenti tromboemboliċi venuzi u arterjali

F'pazjenti b'majeloma multipla, il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone hi assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż (il-biċċa l-kbira trombozi fonda tal-vini u emboliżmu pulmonari). Ir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż ġie osservat fi grad inqas b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone.

F'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi majelodisplastiki u limfoma taċ-ċelluli mantle, it-trattament b'lenalidomide mogħti waħdu kienet assoċjata ma' riskju aktar baxx ta' tromboemboliżmu venuż (il-biċċa l-kbira trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari), minn f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'lenalidomide f'terapija kombinata (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

F'pazjenti b'majeloma multipla, il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone hi assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu arterjali (l-aktar, infart mijokardijaku u avveniment ċerebrovascolari) u ġie osservat fi grad anqas b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone. Ir-riskju ta' tromboemboliżmu arterjali hu aktar baxx f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'lenalidomide waħdu milli f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'lenalidomide f'terapija kombinata.

Konsegwentement, pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju għal tromboemboliżmu - li jinkludu trombozi fil-passat - għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Għandha tittiehed azzjoni biex wiehed jipprova jimminimizza l-fatturi modifikabbli kollha ta' riskju (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidimja). L-għoti fl-istess ħin ta' sustanzi eritropojetiki jew storja medika ta' avvenimenti tromboemboliċi, jistgħu wkoll iżidu r-riskju trombotiku f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, sustanzi eritropojetiki, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jżidu r-riskju ta' trombozi, bħat-terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jintużaw bl-attenzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu lenalidomide ma' dexamethasone. Koncentrazzjoni tal-emoglobina ta' aktar minn 12 g/dl għandha twassal għat-twaqqif ta' sustanzi eritropojetiki.

Il-pazjenti u tobbha huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu trattament mediku jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider, nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn. Medičini antitrombotiċi profilattiċi, għandhom ikunu rakkomandati, b'mod speċjali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju trombotiċi addizzjonali. Id-deċiżjoni biex jittiehdu miżuri antitrombotiċi profilattiċi għandha ssir wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-fatturi tar-riskju bażiċi ta' pazjent individwali.

Jekk il-pazjent ikollu kwalunkwe avvenimenti tromboemboliċi, it-trattament trid titwaqqaf u tinbeda terapija standard kontra l-koagulazzjoni. Meta l-pazjent ikun ġie stabbilizzat fuq trattament kontra l-koagulazzjoni, u kwalunkwe kumplikazzjonijiet tal-avveniment tromboemboliku jkunu ġew immaniġġjati, it-trattament b'lenalidomide tista' terġa' tinbeda bid-doża oriġinali li tiddependi fuq evalwazzjoni tal-benefiċċji/riskji involuti. Il-pazjent għandu jkompli t-trattament kontra l-koagulazzjoni matul il-kors tat-trattament b'lenalidomide.

Pressjoni tad-demem pulmonari

Każijiet ta' pressjoni għolja pulmonari, xi wħud fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'lenalidomide. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi tal-mard kardjopulmonari sottostanti qabel il-bidu u waqt it-terapija b'lenalidomide.

Newtropsenja u tromboċitopenija

It-tossiċitajiet maġġuri li jillimitaw id-doża ta' lenalidomide jinkludu n-newtropsenja u t-tromboċitopenija. Għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demem, li jinkludi l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem b'għadd differenzjali, l-għadd tal-plejtlits, emoglobina u ematokrit, għandhom jitwettqu fil-linja bażi kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat tat-trattament b'lenalidomide, u kull xahar wara dak il-perjodu, biex isir monitoraġġ għal ċitopeniji. F'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle, l-iskema ta' monitoraġġ għandha tkun kull ġimgħa f'ċikli 3 u 4, u mbagħad fil-bidu ta' kull ċiklu. F'pazjenti b'limfoma follikulari, l-iskema ta' monitoraġġ għandha tkun ta' kull ġimgħa fl-ewwel 3 ġimgħat ta' Ċiklu 1 (28 jum), kull ġimgħa matul ċikli 2 sa 4, imbagħad fil-bidu ta' kull ċiklu minn hemm 'il quddiem. Interruzzjoni fid-doża u/jew tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). F'każ ta' newtropsenja, it-tabib għandu jikkunsidra l-użu ta' fatturi tat-tkabbir fl-immaniġġjar tal-pazjent. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw episodji ta' deni immedjatament. Hu rakkomandat li l-pazjenti u t-tobba joqogħdu attenti għas-sinjali u s-sintomi ta' hrug ta' demm, li jinkludu tikek żgħar vjola fuq il-ġilda u epistassi, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali fl-istess ħin suxxettibbli li jinduċu hrug ta' demm (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraġiċi). L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' sustanzi oħrajn li jrazznu l-attività tal-mudullun għandu jsir b'kawtela.

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li kellhom ASCT ikkurati b'manteniment b'lenalidomide

Ir-reazzjonijiet avversi minn CALGB 100104 kienu jinkludu avvenimenti rrappurtati wara doża għolja ta' melphalan u ASCT (HDM/ASCT) kif ukoll avvenimenti mill-perjodu ta' trattament ta' manteniment. It-tieni analiżi identifikat l-avvenimenti li seħhew wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment. F'IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi kienu mill-perjodu ta' manteniment biss.

B'mod ġenerali, newtropsenja ta' grad 4 ġiet osservata bi frekwenza oġhla fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo fiż-2 studji li evalwaw il-manteniment b'lenalidomide f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT (32.1% vs 26.7% [16.1% vs 1.8% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 16.4% vs 0.7% f'IFM 2005-02, rispettivament). AEs ta' newtropsenja li jizviluppaw milt-trattament li jwasslu għat-twaqqif ta' lenalidomide ġew irrappurtati f'2.2% tal-pazjenti f'CALGB 100104 u 2.4% tal-pazjenti f'IFM 2005-02, rispettivament. Newtropsenja bid-deni ta' grad 4 ġiet irrappurtata fi frekwenzi simili fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo fiż-żewġ studji (0.4% vs 0.5% [0.4% vs 0.5% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 0.3% vs 0% f'IFM 2005-02, rispettivament). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw fil-pront episodji ta' deni, għax interruzzjoni tat-trattament u/jew tnaqqis fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 ġiet osservata bi frekwenza oġhla fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo fi studji li evalwaw il-manteniment b'lenalidomide f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT (37.5% vs 30.3% [17.9% vs 4.1% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 13.0% vs 2.9% f'IFM 2005-02, rispettivament). Hu rakkomandat li l-pazjenti u t-tobba ikunu osservanti għal sinjali u sintomi ta' fsada, li jinkludu petekje u epistassi, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali fl-istess ħin suxxettibbli li jinduċu fsada (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraġiċi).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant ikkurati b'lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

Newtrogenija ta' grad 4 kienet osservata bi frekwenza aktar baxxa fil-fergħa ta' lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone (RVd) meta mqabbla mal-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragun (2.7% kontra 5.9%) fl-istudju SWOG S0777. Newtrogenija bid-deni ta' grad 4 kienet irrappurtata bi frekwenzi simili fil-fergħa RVd u fil-fergħa Rd (0.0% kontra 0.4%). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapurtaw fil-pront episodji ta' deni; għax interruzzjoni tat-ttrattament u/jew tnaqqis fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 kienet osservata bi frekwenza oghla fil-fergħa RVd meta mqabbla mal-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragnar (17.2% kontra 9.4%).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjanti kkurati b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone

Newtrogenija ta' grad 4 giet osservata fil-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide flimkien ma' dexamethasone fi grad inqas milli fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur (8.5% fil-Rd [trattament kontinwu] u b'Rd18 [trattament għal 18-il ciklu ta' erba' ġimgħat] meta mqabbla ma' 15% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' grad 4 kienu konsistenti mal-parti tal-istudju dwar il-komparatur (0.6% f'pazjenti kkurati bl-Rd u Rd18 lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.7% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 giet osservata fi grad inqas milli fil-partijiet tal-istudju dwar Rd u Rd18 milli fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur (8.1% vs 11.1%, rispettivament).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjanti kkurati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone fil-provi kliniċi ta' pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla, hi assoċjata ma' inċidenza oghla ta' newtrogenija ta' Grad 4 (34.1% fil-parti tal-istudju dwar melphalan, prednisone u lenalidomide, segwita minn lenalidomide [MPR+R] u melphalan, prednisone u lenalidomide, segwiti minn pazjenti kkurati bi placebo [MPR+p] meta mqabbla ma' 7.8% f'pazjenti kkurati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' grad 4 ġew osservati b'mod mhux frekwenti (1.7% f'pazjenti kkurati b'MPR+R/MPR+p meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti kkurati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone f'pazjenti b'majeloma multipla hi assoċjata ma' inċidenza oghla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 u Grad 4 (40.4% f'pazjenti kkurati b'MPR+R/MPR+p, meta mqabbla ma' 13.7% f'pazjenti kkurati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8).

Majeloma multipla: pazjenti b'mill-inqas terapija waħda fil-passat

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla b'mill-inqas terapija waħda fil-passat hi marbuta ma' inċidenza oghla ta' newtrogenija ta' Grad 4 (5.1% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.6% ta' pazjenti kkurati bil-placebo/dexamethasone; ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' grad 4 kienu osservati b'mod mhux frekwenti (0.6% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti kkurati bil-placebo/dexamethasone; ara sezzjoni 4.8).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla hi marbuta ma' inċidenza oghla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 u Grad 4 (9.9% u 1.4%, rispettivament, f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 2.3% u 0.0% f'pazjenti kkurati bil-placebo/dexamethasone; ara sezzjoni 4.8).

Sindromi majelodisplastici

Il-kura b'lenalidomide f'pazjenti b'sindromi majelodisplastici hi assoċjata ma' inċidenza oghla ta' newtrogenija u tromboċitopenija ta' Grad 3 u 4 meta mqabbla ma' pazjenti fuq placebo (ara sezzjoni 4.8).

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Il-kura b'lenalidomide f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle hi assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' newtropenija u tromboċitopenija ta' Grad 3 u 4 meta mqabbla ma' pazjenti fil-parti tal-istudju tal-kontroll (ara sezzjoni 4.8).

Limfoma follikulari

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' rituximab f'pazjenti b'limfoma follikulari hi assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' newtropenija ta' grad 3 jew 4 meta mqabbla ma' pazjenti fil-parti tal-istudju bil-placebo/rituximab. Newtropenija bid-deni u tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 kienu osservati iktar ta' spiss fil-parti tal-studju b'lenalidomide/rituximab (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi tat-tirojde

Każijiet ta' ipotirojdiżmu u każijiet ta' ipertirojdiżmu kienu rrapportati. Kontroll ottimali ta' kundizzjonijiet diġà eżistenti li jaffettwaw il-funzjoni tat-tirojde huwa rakkommandat qabel ma jinbeda t-trattament. Monitoraġġ tal-linja bażi u monitoraġġ kontinwu tal-funzjoni tat-tirojde huwa rakkommandat.

Newropatija periferali

Lenalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide li hu magħruf li jikkawża newropatija periferali severa. Ma kien hemm l-ebda żieda fin-newropatija periferali osservata bl-użu ta' lenalidomide flimkien ma' dexamethasone jew melphalan u prednisone jew monoterapija b' lenalidomide jew bl-użu fit-tul ta' lenalidomide għat-trattament ta' majeloma multipla ddijanjestikata għall-ewwel darba.

L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' bortezumib u dexamethasone għol-vini f'pazjenti b'majeloma multipla huwa assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' newropatija periferali. Il-frekwenza kienet aktar baxxa meta bortezumib inġhata taht il-ġilda. Għal informazzjoni addizzjonali, ara Sezzjoni 4.8 u l-SmPC għal bortezumib.

Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur u sindromu tal-lisi tat-tumur

Minhabba li lenalidomide għandu attività anti-neoplastika, il-kumplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur (tumour lysis syndrome, TLS) jistgħu jsejnu. Gew irrappurtati, każijiet ta' TLS u reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR, tumour flare reaction), inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li huma f'riskju ta' TLS u TFR huma daww b'tumur kbir jew estensiv qabel it-trattament. Għandu jkun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu introdotti għal lenalidomide. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, speċjalment matul l-ewwel ċiklu jew waqt iż-żieda fid-doża, u għandhom jittiehdu prekawzjonijiet xierqa.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Monitoraġġ u evalwazzjoni bir-reqqa għal TFR huma rakkommandati. Pazjenti b'Indiċi Pronjostiku Internazzjonali għoli ta' limfoma taċ-ċelluli mantle (MIPI, mantle cell lymphoma International Prognostic Index) meta saret id-dijanjosji jew mard sever (mill-inqas leżjoni waħda li tkun ta' ≥ 7 cm fl-itwal dijametru) fil-linja bażi jistgħu jkunu f'riskju ta' TFR. Ir-reazzjoni ta' aggravament tat-tumur tista' tixbah il-progressjoni tal-marda (PD, progression of disease). Pazjenti fi studji MCL-002 u MCL-001 li kellhom TFR ta' Grad 1 u 2 ġew ikkurati b'kortikosteroidi, NSAIDs u/jew analġeżiċi narkotiċi għall-immaniġġjar tas-sintomi ta' TFR. Id-deċiżjoni li jittiehdu miżuri terapewtiċi għal TFR għandha ssir wara evalwazzjoni klinika bir-reqqa tal-pazjent individwali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Limfoma follikulari

Monitoraġġ u evalwazzjoni bir-reqqa għal TFR huma rakkommandati. L-aggravament tat-tumur jista' jkun jixbah il-PD. Pazjenti li esperjenzaw TFR ta' grad 1 u 2 kienu kkurati b'kortikosteroidi, NSAIDs u/jew analġeżiċi narkotiċi għall-immaniġġjar tas-sintomi ta' TFR. Id-deċiżjoni li jittiehdu miżuri terapewtiċi għal TFR għandha ssir wara evalwazzjoni klinika bir-reqqa tal-pazjent individwali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Monitoraġġ u evalwazzjoni bir-reqqa għal TLS huma rakkomandati. Il-pazjenti għandhom ikunu idratati tajjeb u jirċievu profilassi għal TLS, flimkien ma' stampa tal-kimika tad-demem kull ġimgħa matul l-ewwel ċiklu jew għal żmien itwal, skont kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8)

Ammont ta' tumur

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Lenalidomide mhuwiex rakkomandat għall-kura ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur jekk għazliet ta' kura alternattiva jkun disponibbli.

Mewt bikrija

Fi Studju MCL-002 kien hemm zieda globali apparenti fi mwiet bikrija (fi żmien 20 ġimgħa). Pazjenti li kellhom ammont għoli ta' tumur fil-linja bażi kienu f'riskju akbar ta' mewt bikrija, kien hemm 16/81 (20%) imwiet bikrija fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u 2/28 (7%) imwiet bikrija fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Fi żmien 52 ġimgħa, il-figuri korrispondenti kienu 32/81 (40%) u 6/28 (21%) (ara sezzjoni 5.1).

Avvenimenti avversi

Fi Studju MCL-002, matul ċiklu ta' kura 1, 11/81 (14%) ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur ġew irtirati mit-terapija fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kontra 1/28 (4%) fil-grupp tal-kontroll. Irraġuni ewlenija għall-irtirar mill-kura għal pazjenti b'ammont għoli ta' tumur matul ċiklu ta' kura 1 fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kienet avvenimenti avversi, 7/11 (64%).

Għalhekk, pazjenti li jkollhom ammont għoli ta' tumur, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8), li jinkludu sinjali ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.2 għall-aġġustamenti fid-doża għal TFR. Ammont għoli ta' tumur ġie definit bħala mill-inqas leżjoni waħda b'dijametru ta' ≥ 5 cm jew 3 leżjonijiet ta' ≥ 3 cm.

Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu SJS, TEN u DRESS kienu rrapportati f'pazjenti trattati b'lenalidomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet minn dawk li jagħtuhom ir-riċetta, u għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjatament jekk jiżviluppaw dawn is-sintomi. Lenalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett ta' SJS, TEN jew DRESS, u m'għandux jerġa' jinbeda wara li jkun twaqqaf għal dawn ir-reazzjonijiet. L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' lenalidomide għandhom jiġu kkunsidrati għal forom oħra ta' reazzjoni tal-ġilda skont is-severità. Pazjenti li fil-passat kellhom reazzjonijiet allergiċi waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'thalidomide, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għax reazzjoni inkroċjata possibbli bejn lenalidomide u thalidomide kienet irrappurtata fil-letteratura medika. Pazjenti bi storja medika ta' raxx sever assoċjat ma' thalidomide m'għandhomx jirċievu lenalidomide.

It-tieni tumuri malinni primarji

Ġiet osservata zieda ta' tieni tumuri malinni primarji (second primary malignancies, SPM) fil-provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma li ġew ikkurati fil-passat li kienu qed jirċievu lenalidomide/dexamethasone (3.98 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) meta mqabbla mal-kontrolli (1.38 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna). SPM mhux-invażivi jinkludu kanċers taċ-ċelluli bażali jew kanċers taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda. Il-biċċa l-kbira tal-SPMs invażivi kienu tumuri malinni solidi.

Fi provi kliniċi ta' majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba f'pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant, ġiet osservata zieda ta' 4.9 darbiet fir-rata ta' incidenza ta' SPM ematoloġika (każijiet ta' AML, MDS) f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone sal-progressjoni (1.75 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) meta mqabbel ma' melphalan flimkien ma' prednisone (0.36 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna).

Ġiet osservata żieda ta' 2.12 darbjet fir-rata ta' inċidenza ta' tumur solidu SPM f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide (9 ċikli) flimkien ma' melphalan u prednisone (1.57 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) meta mqabbla ma' melphalan flimkien ma' prednisone (0.74 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' dexamethasone sal-progressjoni jew għal 18-il xahar, ir-rata ta' inċidenza ta' SPM ematoloġika (0.16 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) ma' żdiditx meta mqabbla ma' thalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone (0.79 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna).

Ġiet osservata żieda ta' 1.3 darbjet fir-rata ta' inċidenza ta' tumur solidu SPM f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' dexamethasone sal-progressjoni jew għal 18-il xahar (1.58 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) meta mqabbel ma' thalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone (1.19 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna).

F'pazjenti b'majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, ir-rata ta' inċidenza għal SPM ematoloġika kienet ta' 0.00 – 0.16 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna u r-rata ta' inċidenza għal tumur solidu SPM kienet ta' 0.21 – 1.04 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna.

Ir-riskju miżjud ta' tumuri malinni primarji sekondarji assoċjati ma' lenalidomide hu rilevanti wkoll fil-kuntest ta' NDMM wara trapjant taċ-ċelluli staminali. Għalkemm dan ir-riskju għadu ma' għiekk ikkaratterizzat kompletament, wieħed għandu jżommu f'moħħu meta jikkunsidra u juża Lenalidomide Mylan f'dan l-ambitu.

Ir-rata ta' inċidenza ta' tumuri malinni ematoloġiċi, l-aktar notevoli AML, MDS u tumuri malinni ta' ċelluli B (jinkludu limfoma ta' Hodgkin), kienet ta' 1.31 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għall-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide u 0.58 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għall-partijiet tal-istudju dwar il-plaċebo (1.02 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna esposti għal lenalidomide wara ASCT, u 0.60 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għal pazjenti mhux esposti għal lenalidomide wara ASCT). Ir-rata ta' inċidenza ta' tumuri solidi SPMs kienet ta' 1.36 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għall-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide u ta' 1.05 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għall-partijiet tal-istudju dwar il-plaċebo (1.26 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna esposti għal lenalidomide wara ASCT, u 0.60 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għal pazjenti mhux esposti għal lenalidomide wara ASCT).

Ir-riskju ta' okkorrenza ta' SPM ematoloġika jrid jiġi kkunsidrat qabel ma jinbeda t-trattament b'lenalidomide jew flimkien ma' melphalan jew immedjatement wara doża għolja ta' melphalan u ASCT. It-tobba għandhom jevalwaw bir-reqqa lil pazjenti qabel u waqt it-trattament billi jużaw screening standard tal-kanċer għall-okkorrenza ta' SPM u jibdeu it-trattament kif indikat.

Progressjoni għal lewkimja majelojda akuta f'MDS ta' riskju baxx jew intermedju-1

Karjotip

Varjabbli fil-linja bażi li jinkludu ċitogenetiċi kumplessi huma assoċjati ma' progressjoni għal AML f'individwi li huma dipendenti fuq it-trasfużjoni u li għandhom anormalità ta' Del (5q). F'analizi kombinata ta' żewġ provi kliniċi ta' lenalidomide f'sindromi majelodisplastiki ta' riskju baxx jew intermedju-1, individwi li kellhom ċitogenetiċi kumplessi kellhom l-ogħla riskju kumulattiv stmat ta' progressjoni ta' sentejn għal AML (38.6%). Ir-rata stmata ta' sentejn ta' progressjoni għal AML f'pazjenti b'anormalità iżolata Del (5q) kienet ta' 13.8%, imqabbla ma' 17.3% għal pazjenti b'anormalità Del (5q) u anormalità ċitogenetika waħda addizzjonali.

Bħala konsegwenza, il-proporzjon ta' benefiċċju/riskju ta' lenalidomide meta MDS tkun assoċjata ma' Del (5q) u ċitogenetiċi kumplessi mhuwiex magħruf.

Stat ta' TP53

Mutazzjoni TP53 tinsab f'20 sa 25% ta' pazjenti b'MDS Del 5q b'riskju aktar baxx u hi assoċjata ma' riskju ogħla ta' progressjoni għal lewkimja majelojide akuta (AML). F'analizi post-hoc ta' prova klinika ta' lenalidomide f'sindromi majelodisplastiki b'riskju-baxx jew intermedju-1 (MDS-004), ir-rata stmata ta' sentejn ta' progressjoni għal AML kienet ta' 27.5% f'pazjenti pożittivi għal IHC-p53 (livell ta' cut-off ta' 1% ta' staining nukleari qawwi, bl-użu ta' evalwazzjoni immunoistokimika ta' proteina p53 bħala surrogate għal stat ta' mutazzjoni TP53) u 3.6% f'pazjenti b'negattività IHC-p53 ($p = 0.0038$) (ara sezzjoni 4.8).

Progressjoni għal tumuri malinni oħrajn f'limfoma taċ-ċelluli mantle

F'limfoma taċ-ċelluli mantle, AML, tumuri malinni taċ-ċelluli B u kanċer tal-ġilda mhux melanoma (non-melanoma skin cancer, NMSC) huma riskji identifikati.

It-tieni tumuri malinni primarji f'limfoma follikulari

Fi studju kliniku tal-iNHL li kien jinkludi pazjenti b'limfoma follikulari ma giet osservata l-ebda zieda fir-riskju ta' SPMs fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar placebo/ rituximab. SPM ematoloġiċi ta' AML sehhew f'0.29 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab meta mqabbla ma' 0.29 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo/rituximab. Ir-rata tal-incidenza ta' SPMs ematoloġiċi flimkien ma' tumuri solidi (bl-esklużjoni ta' tumuri tal-ġilda li mhumiex melanoma) kienet 0.87 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab, meta mqabbla ma' 1.17 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo/rituximab b'segwitu medjan ta' 30.59 xahar (medda 0.6 sa 50.9 xhur).

Kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma huma riskji identifikati u jinkludu karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda jew karċinoma taċ-ċelluli bażali.

It-tobba għandhom jimmonitorjaw lill-pazjenti għall-iżvilupp ta' SPMs. Kemm il-benefiċċju potenzjali ta' lenalidomide u r-riskju ta' SPMs għandhom jiġu kkunsidrati meta tkun qed jiġi kkunsidrat t-trattament b'lenalidomide.

Disturbi fil-fwied

Insuffiċjenza tal-fwied, li tinkudi każijiet fatali, giet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'lenalidomide f'terapija kombinata: insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite tossika, epatite ċitolitika, epatite kolestatika u epatite mħallta/kolestatika ġew irrappurtati. Il-mekkanizmi ta' epatotossicità severa kkaġunata mill-medicina jibqgħu mhux magħrufa għalkemm, f'xi każijiet, mard virali tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, livell għoli ta' enzimi tal-fwied fil-linja bażi, u possibbilment trattament b'antibijotiċi, jistgħu jkunu fatturi ta' riskju.

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali ġew irrappurtati b'mod komuni u kienu ġeneralment asintomatiċi u reversibbli mal-interruzzjoni tad-dożaġġ. Meta l-parametri jkunu reġgħu lura għal-linja bażi, trattament b'doża iktar baxxa jista' jiġi kkunsidrat.

Lenalidomide jitneħħa mill-kliwi. Hu importanti li taġġusta d-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sabiex tevita livelli fil-plażma li jistgħu jżidu r-riskju u l-frekwenza għal reazzjonijiet avversi ematoloġiċi jew epatotossicità. Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied hu rakkomandat, partikularment jekk fil-passat jew fl-istess waqt ikun hemm infezzjoni virali tal-fwied, jew meta lenalidomide jiġi kkombinat ma' prodotti mediċinali magħrufa li huma assoċjati ma' disfunzjoni tal-fwied.

Infezzjoni bi jew mingħajr newtopenija

Pazjenti b'majeloma multipla huma suxxettibbli li jiżviluppaw infezzjonijiet li jinkludu pneumonja. Rata ogħla ta' infezzjonijiet giet osservata b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone milli b'MPT f'pazjenti b'NDMM li mhumiex eliġibbli għal trapjant, u b'manteniment b'lenalidomide meta mqabbla ma' placebo f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT. Infezzjonijiet ta' grad ≥ 3 sehhew fil-kuntest ta' newtopenija f'inqas minn terz tal-pazjenti. Pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju għal infezzjonijiet għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex

ifittxu attenzjoni medika fil-pront mal-ewwel sinjal ta' infezzjoni (eż., sogħla, deni, eċċ.) u b'hekk jippermettu mmaniġġjar bikri biex titnaqqas is-severità.

Attivazzjoni mill-ġdid virali

Ġew irrappurtati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid virali f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide, li jinkluzi każijiet serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus ta' herpes zoster jew tal-epatite B (hepatitis B virus, HBV).

Xi każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid virali kellhom riżultat fatali.

Xi wħud mill-każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid ta' herpes zoster irriżultaw fit-tixrid tal-herpes zoster, herpes zoster tal-meningite jew herpes zoster oftalmiku li kienu jeħtieġu twaqqif temporanju jew twaqqif permanenti tat-trattament b'lenalidomide u trattament antivirali adegwat.

L-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B ġiet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide li fil-passat kienu infettati bil-virus tal-epatite B. Xi wħud minn dawn il-każijiet aggravaw għal insuffiċjenza akuta tal-fwied u rriżultaw fit-twaqqif ta' lenalidomide u trattament antivirali adegwat. L-istat tal-virus tal-epatite B għandu jiġi stabbilit qabel ma jinbeda t-trattament b'lenalidomide. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni bl-HBV, konsultazzjoni ma' tabib b'kompetenza fit-trattament tal-epatite B hi rakkomandata. Għandu jkun hemm kawtela meta lenalidomide jintuża f'pazjenti li fil-passat kienu infettati bil-virus tal-epatite B, li jinkludu pazjenti li huma pożittivi kontra HBc iżda negattivi għal HBsAg. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni attiva bl-HBV matul il-perjodu kollu tat-terapija.

Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva

Każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (multifocal leukoencephalopathy, PML), inkluzi każijiet fatali, ġew irrappurtati b'lenalidomide. PML ġiet irrappurtata diversi xhur sa bosta snin wara t-trattament b'lenalidomide. Ġeneralment, każijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dexamethasone fl-istess hin jew trattament b'kimoterapija immunosuppressiva ieħor qabel. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti f'intervalli regolari u għandhom iqisu PML fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi newroloġiċi, konjittivi jew ta' mġiba ġodda jew li sejrjn għall-aġġar. Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu avżati biex jinfurmaw lis-sieheb/sieħba tagħhom jew lil dawk li jieħdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li jistgħu jaraw sintomi li l-pazjent ma jkunx jaf bihom.

L-evalwazzjoni għal PML għandha tkun ibbażata fuq eżami newroloġiku, immaġni b'reżonanza manjetika tal-moħħ, u analiżi tal-fluwidu ċerebrospinali għal DNA tal-virus JC (JCV) permezz ta' reazzjoni katina ta' polimerazi (polymerase chain reaction, PCR) jew bijopsija tal-moħħ b'testijiet għal JCV. PCR negattiva għal JCV ma teskludix PML. Jekk ma tkunx tista' tiġi stabbilita dijanjożi alternattiva jista' jkun hemm bżonn ta' segwitu u evalwazzjoni addizzjonali.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML, dożaġġ ulterjuri għandu jiġi sospiż sakemm il-PML tkun ġiet eskluża. Jekk PML tiġi kkonfermata, lenalidomide għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjożikata għall-ewwel darba

Kien hemm rata oġġla ta' intolleranza (avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew 4, avvenimenti avversi serji, twaqqif) f'pazjenti li kellhom > 75 sena, ISS ta' fażi III, ECOG PS \geq 2 jew CLcr < 60 mL/min meta lenalidomide jingħata flimkien ma' medicina oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni għal hila tagħhom li jittolleraw lenalidomide flimkien ma' medicina oħra, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-età, ISS stadju III, ECOG PS \geq 2 jew CLcr < 60 mL/min (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Katarretti

Il-katarretti ġew irrappurtati bi frekwenza oġġla f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' dexamethasone, partikularment meta ntuża għal żmien twil. Hu rakkomandat li jsir monitoraġġ regolari tal-hila viżwali.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sustanzi eritropojetiči, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jżidu r-riskju ta' trombozi, bħat-terapija tas-sostituzzjoni ta' l-ormoni, għandhom jintużaw bl-attenzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu lenalidomide ma' dexamethasone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Kontraċettivi orali

Ma saru l-ebda studji dwar interazzjonijiet ma' kontraċettivi orali. Lenalidomide mhuwiex induttur tal-enzimi. Fi studju *in vitro* b'epatoċiti umani, lenalidomide, f'diversi konċentrazzjonijiet li kienu ttestjati, ma stimolax CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4/5. Għalhekk, l-induzzjoni li twassal għal tnaqqis fl-effikaċja tal-prodotti mediċinali, li jinkludu kontraċettivi ormonali, mhijiex mistennija jekk lenalidomide jinghata waħdu. Madankollu, dexamethasone hu magħruf li hu induttur minn dgħajef sa moderat ta' CYP3A4 u x'aktarx li jaffettwa wkoll enzimi oħrajn kif ukoll it-trasportaturi. Ma jistax jiġi eskluż li l-effikaċja ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas matul it-trattament. Miżuri effettivi għandhom jittiehdu biex it-tqala tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Warfarin

L-għoti flimkien ta' dozi multipli ta' 10 mg ta' lenalidomide ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' dozi waħidhom ta' R- u S- warfarin. L-għoti flimkien ta' dozi waħidhom ta' 25 mg ta' warfarin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' lenalidomide. Madankollu, mhuwiex magħruf jekk hemmx interazzjoni waqt l-użu kliniku (trattament fl-istess ħin b'dexamethasone). Dexamethasone hu induttur minn dgħajef sa moderat tal-enzimi u l-effett tiegħu fuq warfarin mhuwiex magħruf. Il-monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjoni ta' warfarin hu rakkomandat matul it-trattament.

Digoxin

L-għoti fl-istess ħin b'10 mg darba kuljum ta' lenalidomide żied l-espożizzjoni ta' digoxin fil-plażma (0.5 mg, doża waħda) b'14% b'90% CI (intervall tal-kunfidenza) [0.52%-28.2%]. Mhux magħruf jekk l-effett hux ser ikun differenti f'użu kliniku (dozi oghla ta' lenalidomide u trattament fl-istess ħin b'dexamethasone). Għalhekk, il-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta' digoxin hu rakkomandat matul it-trattament b'lenalidomide.

Statins

Hemm żieda fir-riskju ta' rabdomijoloži meta statins jiġu mogħtija ma' lenalidomide, liema riskju jista' jkun sempliċiment addizzjonali. Monitoraġġ imsahhaħ kliniku u mil-laboratorju hu meħtieġ, speċjalment matul l-ewwel fiit ġimghat tat-trattament.

Dexamethasone

L-għoti flimkien ta' dozi waħidhom jew multipli ta' dexamethasone (40 mg darba kuljum) m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' dozi multipli ta' lenalidomide (25 mg darba kuljum).

Interazzjoni ma' inibituri qawwi ta' glikoproteina P (P-gp)

In vitro, lenalidomide, hu substrat ta' P-gp, iżda mhuwiex inibitur ta' P-gp. L-għoti flimkien ta' dozi multipli mal-inibitur qawwi ta' P-gp quinidine (600 mg, darbtejn kuljum) jew l-inibitur/substrat moderat ta' P-gp temsirolimus (25 mg), m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' lenalidomide (25 mg). L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma jibdix il-farmakokinetika ta' temsirolimus.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Minhabba l-potenzjal teratoġeniku, lenalidomide għandu jiġi preskritt taħt Programm ta' Prevenzjoni tat-tqala (ara sezzjoni 4.4), hliet jekk ikun hemm evidenza affidabbli li l-pazjenta ma jkunx jista' jkollha tfal.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni. Jekk it-tqala ssehh f' mara kkurata b' lenalidomide, it-trattament irid jitwaqqaf u l-pazjenta tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoġija għal evalwazzjoni u parir. Jekk it-tqala ssehh f' siehba ta' pazjent raġel li jkun qed jiehu lenalidomide, hu rakkomandat li s-siehba tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoġija għal evalwazzjoni u parir.

Lenalidomide jinsab fis-semen uman f' livelli estremament baxxi matul it-trattament, u ma jkunx jista' jiġi osservat fis-semen uman 3 ijiem wara li s-sustanza titwaqqaf fil-persuna f' saħħitha (ara sezzjoni 5.2). Bħala prekawzjoni, u meta wiehed jikkunsidra popolazzjonijiet speċjali bi żmien tal-eliminazzjoni mtawwal, bħal indeboliment tal-kliwi, il-pazjenti rġiel kollha li jkunu qed jieħdu lenalidomide għandhom jużaw il-kondoms sakemm iddum it-trattament, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament, jekk is-siehba tagħhom tkun tqila jew tista' toħroġ tqila u ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni.

Tqala

Lenalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratoġenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-ħajja.

Lenalidomide ipproduċa malformazzjoni fix-xadini simili għal dawk deskritti b' thalidomide (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, effett teratoġeniku ta' lenalidomide hu mistenni u lenalidomide huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk lenalidomide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider. Għalhekk, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b' lenalidomide.

Fertilità

Studju dwar il-fertilità fil-firien b' dozi ta' lenalidomide sa 500 mg/kg (madwar 200 u 500 darba tad-dozi umani ta' 25 mg u 10 mg, rispettivament, ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem) ma pproduċiet l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità u l-ebda tossiċità lill-ġenituri.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lenalidomide għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Gheja kbira, sturdament, nġhas, mejt u vista mċajpra kienu irrappurtati bl-użu ta' lenalidomide. Għalhekk, l-attenzjoni hi rakkomandata meta ssuq jew thaddem il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li kellhom ASCT kkurati b' manteniment b' lenalidomide

Ġie applikat approċċ konservattiv biex jiddetermina r-reazzjonijiet avversi minn CALGB 100104. Ir-reazzjonijiet avversi kif deskritti f' Tabella 1 kienu jinkludu avvenimenti rrappurtati wara HDM/ASCT kif ukoll avvenimenti mill-perjodu ta' trattament ta' manteniment. It-tieni analiżi li identifikat l-avvenimenti li sehhew wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment tissuggerixxi li l-frekwenzi deskritti f' Tabella 1 jistgħu jkunu oġġla minn dawk osservati attwalment matul il-perjodu ta' trattament ta' manteniment. F' IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi kienu mill-perjodu tal-manteniment biss.

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati aktar ta' spiss ($\geq 5\%$) bil-manteniment b'lenalidomide milli bil-plaċebo kienu:

- Pnewmonja (10.6%; terminu kombinat) minn IFM 2005-02
- Infezzjoni fil-pulmun (9.4% [9.4% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment]) minn CALGB 100104

Fl-istudju IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi osservati aktar ta' spiss bid-doża ta' manteniment ta' lenalidomide milli bi plaċebo kienu newtopenija (60.8%), bronkite (47.4%), dijarea (38.9%), nażofaringite (34.8%), spażmi tal-muskoli (33.4%), lewkopenija (31.7%), astenja (29.7%), sogħla (27.3%), tromboċitopenija (23.5%), gastroenterite (22.5%) u deni (20.5%).

Fl-istudju CALGB 100104, ir-reazzjonijiet avversi osservati aktar ta' spiss bid-doża ta' manteniment ta' lenalidomide milli bi plaċebo kienu newtopenija (79.0% [71.9% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment]), tromboċitopenija (72.3% [61.6%]), dijarea (54.5% [46.4%]), raxx (31.7% [25.0%]), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (26.8% [26.8%]), għeja (22.8% [17.9%]), lewkopenija (22.8% [18.8%]) u anemija (21.0% [13.8%]).

Pazjenti b' majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba li mhumiex eliġibbli għal trapjant li qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

Fl-istudju SWOG S0777, ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti ($\geq 5\%$) b'lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone li jingħataw ġol-vini aktar milli b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone kienu:

- Pressjoni tad-demem baxxa (6.5%), infezzjoni fil-pulmun (5.7%), deidratazzjoni (5.0%)

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti b'lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone aktar milli b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone kienu: Għeja (73.7%), newropatija periferali (71.8%), tromboċitopenija (57.6%), stitikezza (56.1%), ipokalcimija (50.0%).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant kkurati b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti ($\geq 5\%$) b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone (Rd u Rd18) milli b'melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) kienu:

- Pnewmonja (9.8%)
- Insuffiċjenza tal-kliwi (li tinkludi dik akuta) (6.3%)

Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'mod aktar frekwenti b'Rd jew Rd18 milli b'MPT kienu: dijarea (45.5%), għeja kbira (32.8%), uġiġh fid-dahar (32.0%), astenja (28.2%), nuqqas ta' rqad (27.6%), raxx (24.3%), nuqqas ta' aptit (23.1%), sogħla (22.7%), deni (21.4%), u spażmi tal-muskoli (20.5%).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant kkurati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti ($\geq 5\%$) b'melphalan prednisone, u lenalidomide segwiti minn manteniment b'lenalidomide (MPR+R) jew melphalan prednisone, u lenalidomide segwiti minn plaċebo (MPR+p) milli b'melphalan, prednisone u plaċebo segwiti minn plaċebo (MPp+p) kienu:

- Newtopenija bid-deni (6.0%)
- Anemija (5.3%)

Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'mod aktar frekwenti b'MPR+R jew MPR+ p milli b'MPp+p kienu: newtopenija (83.3%), anemija (70.7%), tromboċitopenija (70.0%), lewkopenija (38.8%), stitikezza (34.0%), dijarea (33.3%), raxx (28.9%), deni (27.0%), edema periferali (25.0%), sogħla (24.0%), nuqqas ta' aptit (23.7%), u astenja (22.0%).

Majeloma multipla: pazjenti b' mill-inqas terapija waħda fil-passat

F'zewġ studji ta' fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, 353 pazjent b' majeloma multipla kienu esposti għall-kombinazzjoni lenalidomide/dexamethasone u 351 għall-kombinazzjoni plaċebo/dexamethasone.

L-iktar reazzjonijiet avversi serji osservati b' mod aktar frekwenti fil-kombinazzjoni lenalidomide/dexamethasone milli bi plaċebo/dexamethasone kienu:

- Tromboemboliżmu venuż (trombożi tal-vini profondi, emboliżmu pulmonari (ara sezzjoni 4.4))
- Newtrogenija ta' grad 4 (ara sezzjoni 4.4)

L-iktar reazzjonijiet avversi li seħħew b' mod aktar frekwenti b' lenalidomide u dexamethasone milli minn plaċebo u dexamethasone fil-provi kliniċi multipli miġbura li saru b' lenalidomide dwar il-majeloma (MM-009 u MM-010) kienu għeja kbira (43.9%), newtrogenija (42.2%), stitikezza (40.5%), dijarea (38.5%), bugħawwieġ fil-muskoli (33.4%), anemija (31.4%), tromboċitopenija (21.5%), u raxx (21.2%).

Sindromi majelodisplastici

Il-profil globali tas-sigurtà ta' lenalidomide f' pazjenti b' sindromi majelodisplastici hu bbażat fuq dejta minn total ta' 286 pazjent minn studju wiehed ta' fażi 2 u studju wiehed ta' fażi 3 (ara sezzjoni 5.1). Fl-istudju ta' fażi 2, il-148 pazjent kollha kienu fuq kura b' lenalidomide. Fl-istudju ta' fażi 3, 69 pazjent kienu fuq lenalidomide 5 mg, 69 pazjent fuq lenalidomide 10 mg u 67 pazjent kienu fuq plaċebo matul il-fażi double-blind tal-istudju.

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi kellhom tendenza li jseħħu matul l-ewwel 16-il ġimgħa ta' terapija b' lenalidomide.

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu:

- Tromboemboliżmu venuż (trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari) (ara sezzjoni 4.4).
- Newtrogenija ta' Grad 3 jew 4, newtrogenija bid-deni u tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4).

L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew osservati b' mod komuni li seħħew b' mod iktar frekwenti fil-gruppi ta' lenalidomide meta mqabbla mal-parti tal-istudju tal-kontroll fl-istudju ta' fażi 3 kienu newtrogenija (76.8%), tromboċitopenija (46.4%), dijarea (34.8%), stitikezza (19.6%), dardir (19.6%), ħakk (25.4%), raxx (18.1%), għeja kbira (18.1%) u spażmi tal-muskoli (16.7%).

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Il-profil globali tas-sigurtà ta' lenalidomide f' pazjenti b' limfoma taċ-ċelluli mantle hu bbażat fuq dejta minn total ta' 254 pazjent minn studju MCL-002, ikkontrollat, ta' fażi 2, li fiha il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali (ara sezzjoni 5.1).

Barra minn hekk, Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina mill-istudju ta' appoġġ MCL-001 ġew inkluzi fit-tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati aktar ta' spiss fi studju MCL-002 (b' differenza ta' mill-inqas 2 punti perċentwali) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide meta mqabbla mal-parti tal-istudju ta' kontroll, kienu:

- Newtrogenija (3.6%)
- Emboliżmu pulmonari (3.6%)
- Dijarea (3.6%)

L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew osservati b' mod aktar frekwenti fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll fi studju MCL-002 kienu newtrogenija (50.9%), anemija (28.7%), dijarea (22.8%), għeja (21.0%), stitikezza (17.4%), deni (16.8%), u raxx (li jinkludi dermatite allergika) (16.2%).

Fi Studju MCL-002 kien hemm zieda globali apparenti fi mwiet bikrija (fi żmien 20 ġimgħa). Pazjenti li kellhom ammont għoli ta' tumur fil-linja bażi kienu f'riskju akbar ta' mewt bikrija, 16/81 (20%) imwiet bikrija fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u 2/28 (7%) imwiet bikrija fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Fi żmien 52 ġimgħa, il-figuri korrispondenti kienu 32/81 (39.5%) u 6/28 (21%) (ara sezzjoni 5.1).

Matul ciklu ta' kura 1, 11/81 (14%) ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur ġew irtirati mit-terapija fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kontra 1/28 (4%) fil-grupp tal-kontroll. Ir-raġuni ewlenija għall-irtirar mill-kura għal pazjenti b'ammont għoli ta' tumur matul ciklu ta' kura 1 fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kienet avvenimenti avversi, 7/11 (64%). Ammont għoli ta' tumur ġie definiti bħala mill-inqas leżjoni waħda ta' ≥ 5 cm fid-dijametru jew 3 leżjonijiet li jkunu ta' ≥ 3 cm.

Limfoma follikulari

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab f'pazjenti b'limfoma follikulari li kienu kkurati fil-passat huwa bbażat fuq dejta minn 294 pazjent minn studju kkontrollat, fejn il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Fażi 3 NHL-007. Barra minn hekk, reazzjonijiet avversi minn medicina mill-istudju ta' appoġġ NHL-008 ġew inklużi fit-Tabella 5.

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati l-aktar ta' spiss (b'differenza ta' mill-inqas punt 1 perċentwali) fl-istudju NHL-007 fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar placebo/rituximab kienu:

- Newtropsenja bid-deni (2.7%)
- Emboliżmu pulmonari (2.7%)
- Pnewmonja (2.7%)

Fl-istudju NHL-007 ir-reazzjonijiet avversi osservati l-aktar ta' spiss fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab imqabbla mal-parti tal-istudju dwar placebo/rituximab (bi frekwenza oġġla ta' mill-inqas 2% bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju) kienu newtropsenja (58.2%), dijarea (30.8%), lewkopenija (28.8%), stitikezza (21.9%), sogħla (21.9%) u gheja (21.9%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti kkurati b'lenalidomide huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mniżżla l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi ġew inklużi taħt il-kategorija adattata fit-tabelli hawn taħt, skont l-oġġla frekwenza osservata fi kwalunkwe mill-provi kliniċi ewlenin.

Sommarju tabulat għal monoterapija f'MM

It-tabella li ġejja nkisbet minn dejta miġbura matul l-istudji NDMM f'pazjenti li kellhom ASCT u li kienu kkurati b'manteniment b'lenalidomide. Id-dejta ma ġietx aġġustata skont it-tul ta' żmien akbar tat-trattament fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u komplet sal-progressjoni tal-marda kontra l-partijiet tal-istudju dwar il-placebo fl-istudji multipli importanti ħafna dwar il-majeloma (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 1: ADRs irrappurtati fi provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'terapija ta' manteniment b'lenalidomide

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi/Terminu Ppreferut	L-ADR kollha/Frekwenza	ADR ta' Grad 3-4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<p><u>Komuni Hafna</u> Pnewmonja^{◊,a}, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni newtrogenika, Bronkite[◊], Influenza[◊], Gastroenterite[◊], Sinusite, Nażofaringite, Rinite</p> <p><u>Komuni</u> Infezzjoni[◊], Infezzjoni fl-passaġġ tal-awrina^{◊,*}, Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni fil-pulmun[◊]</p>	<p><u>Komuni Hafna</u> Pnewmonja^{◊,a}, Infezzjoni newtrogenika</p> <p><u>Komuni</u> Sepsis^{◊,b}, Batteremija, Infezzjoni fil-pulmun[◊], Infezzjoni batterjali fin-naħa t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Bronkite[◊], Influenza[◊], Gastroenterite[◊], Herpes zoster[◊], Infezzjoni[◊]</p>
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<p><u>Komuni</u> Sindrome majelodisplastiku^{◊,*}</p>	
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<p><u>Komuni Hafna</u> Newtrogenija^{^,◊}, Newtrogenija bid-deni^{^,◊}, Trombocitopenija^{^,◊}, Anemija, Lewkopenija[◊], Limfopenija</p>	<p><u>Komuni Hafna</u> Newtrogenija^{^,◊}, Newtrogenija bid-deni^{^,◊}, Trombocitopenija^{^,◊}, Anemija, Lewkopenija[◊], Limfopenija</p> <p><u>Komuni</u> Panċitopenija[◊]</p>
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<p><u>Komuni Hafna</u> Ipokalemija</p>	<p><u>Komuni</u> Ipokalemija, Deidratazzjoni</p>
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<p><u>Komuni Hafna</u> Parestesija</p> <p><u>Komuni</u> Newropatija periferali^c</p>	<p><u>Komuni</u> Ugigh ta' ras</p>
Disturbi Vaskulari	<p><u>Komuni</u> Embolizmu pulmonari^{◊,*}</p>	<p><u>Komuni</u> Trombożi tal-vini profondi^{^,◊,d}</p>
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<p><u>Komuni Hafna</u> Sogħla</p> <p><u>Komuni</u> Qtuġh ta' nifs[◊], Imnieher inixxi</p>	<p><u>Komuni</u> Qtuġh ta' nifs[◊]</p>
Disturbi Gastrointestinali	<p><u>Komuni Hafna</u> Dijarea, Stitikezza, Ugigh addominali Dardir</p> <p><u>Komuni</u> Rimettar, Ugigh addominali fin-naħa ta' fuq</p>	<p><u>Komuni</u> Dijarea, Rimettar, Dardir</p>
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<p><u>Komuni Hafna</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali</p>	<p><u>Komuni</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali</p>
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda	<p><u>Komuni Hafna</u> Raxx, Ġilda xotta</p>	<p><u>Komuni</u> Raxx, Ħakk</p>

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi/Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi Muskuloskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni</u> Ħafna Spažmi tal-muskoli <u>Komuni</u> Mijalġja, Uġigh muskoloskelettriku	
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	<u>Komuni</u> Ħafna Għeja kbira, Astenija, Deni	<u>Komuni</u> Għeja, Astenija

[◊] Reazzjonijiet avversi rrapportati bhala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT

* Japplika għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina biss

^ Ara sezzjoni 4.8 deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

^a It-terminu AE kombinat "Pnewmonja" jinkludi l-PTs li ġejjin: Bronkopnewmonja, Pnewmonja lobari, Pnewmonja pneumoċistite jiroveci, Pnewmonja, Pnewmonja klebsiella, Pnewmonja legionella, Pnewmonja mikoplażmali, Pnewmonja pneumokokkali, Pnewmonja streptokokkali, Pnewmonja virali, Disturb fil-pulmun, Pnewmonite

^b It-terminu AE kombinat "Sepsis" jinkludi l-PTs li ġejjin: Sepsis batterjali, Sepsis pneumokokkali, Xokk settiku, Sepsis stafilokokkali

^c It-terminu AE kombinat "Newropatija periferali" jinkludi t-termini ppreferuti (PTs) li ġejjin: Newropatija periferali, Newropatija periferali tal-moviment, Newropatija sensorjali periferali, Polinewropatija.

^d It-terminu AE kombinat "Trombozi tal-vini profondi" jinkludi l-PTs li ġejjin: Trombozi tal-vini profondi, Trombozi, Trombozi venuża

Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'MM

It-tabella li ġejja nkisbet minn dejta miġbura waqt provi kliniċi dwar majeloma multipla b'terapija kombinata. Id-dejta ma gietx aġġustata skont it-tul akbar ta' żmien tat-trattament fil-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide komplew sal-progressjoni tal-marda kontra l-partijiet tal-istudju dwar il-komparatur fl-istudji importanti ħafna dwar majeloma multipla (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 2. ADRs (Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina) irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla kkurati b'lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, dexamethasone, jew melphalan u prednisone

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni</u> Ħafna Pnewmonja ^{◊,◊◊} , Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju [◊] , Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) [◊] , Nażofaringite, Fringite, Bronkite [◊] , Rinite <u>Komuni</u> Sepsis ^{◊,◊◊} , Infezzjoni fil-pulmun ^{◊◊} , Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina ^{◊◊} , Sinusite [◊]	<u>Komuni</u> Pnewmonja ^{◊,◊◊} , Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) [◊] , Ċellulite (infjamazzjoni tat-tessuti ċellulari) [◊] , Sepsis ^{◊,◊◊} , Infezzjoni fil-pulmun ^{◊◊} , Bronkite [◊] , Infezzjoni fl-apparat respiratorju ^{◊◊} , Infezzjoni fil- passaġġ tal-awrina ^{◊◊} , Enterokolite infettiva

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	<u>Mhux komuni</u> Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,◊} , kanċer skwamuż tal-ġilda ^{^,◊,*}	<u>Komuni</u> Lewkimja majelodje akuta [◊] , Sindrome majelodisplastiku [◊] , Karċinoma tal-ġilda taċ-ċelluli skwamużi ^{^,◊,**} <u>Mhux komuni</u> Lewkimja akuta tat-tip taċ- ċelluli T [◊] , Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,◊} , Sindrome tal-Lisi tat- Tumur
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni Hafna</u> Newtropenija ^{^,◊,◊◊} , Tromboċitopenija ^{^,◊,◊◊} , Anemija [◊] , Disturb emorraġiku [^] , Lewkopeniji, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni ^{^,◊} , Pancitopenija [◊] <u>Mhux komuni</u> Emolisi, Anemija emolitika awtoimmuni, Anemija emolitika	<u>Komuni hafna</u> Newtropenija ^{^,◊,◊◊} , Tromboċitopenija ^{^,◊,◊◊} , Anemija [◊] , Lewkopeniji, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni ^{^,◊} , Pancitopenija [◊] , Anemija emolitika <u>Mhux komuni</u> Koagulazzjoni eċċessiva, Koagulopatija
Disturbi fis-Sistema Immuni	<u>Mhux komuni</u> Sensittività eċċessiva [^]	
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni</u> Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni Hafna</u> Ipokalemija ^{◊,◊◊} , Iperglicemija, Ipoglicemija, Ipokalċemija [◊] , Iponatremija [◊] , Deidratazzjoni ^{◊◊} , Nuqqas ta' aptit ^{◊◊} , Tnaqqis fil-piż <u>Komuni</u> Ipomanjesemija, Iperuikaemija, Iperkalċemija ⁺	<u>Komuni</u> Ipokalemija ^{◊,◊◊} , Iperglicemija, Ipokalċemija [◊] , Dijabete mellitus [◊] , Iposfatemija, Iponatremija [◊] , Iperurikemija, Gotta, Deidratazzjoni ^{◊◊} , Nuqqas ta' aptit ^{◊◊} , Tnaqqis fil-piż
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni Hafna</u> Depressjoni, Nuqqas ta' rqađ <u>Mhux komuni</u> Telf ta' libido	<u>Komuni</u> Dipressjoni, Nuqqas ta' rqađ

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi fis-Sistema Nervuza	<p><u>Komuni Hafna</u> Newropatiji periferali^{∅∅}, Parestesija, Sturdament^{∅∅}, Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Uġiġh ta' ras</p> <p><u>Komuni</u> Atassja, Indeboliment fil-bilanċ, Sinkope^{∅∅}, Nevralġija, Disestesija</p>	<p><u>Komuni hafna</u> Newropatiji periferali^{∅∅}</p> <p><u>Komuni</u> Incident ċerebrovaskulari[∅], Sturdament^{∅∅}, Sinkope^{∅∅}, Nevralġija</p> <p><u>Mhux komuni</u> Emorragija intrakranjali[^], Attakk iskemiku temporanju, Iskemija ċerebrali</p>
Disturbi fl-Ghajnejn	<p><u>Komuni Hafna</u> Katarretti, Vista mċajpra</p> <p><u>Komuni</u> Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista</p>	<p><u>Komuni</u> Katarretti</p> <p><u>Mhux komuni</u> Għama</p>
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	<p><u>Komuni</u> Tittarrax (Li tinkludi Ipoakusi), Żanzin fil-widnejn</p>	
Disturbi fil-Qalb	<p><u>Komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali^{∅∅}, Bradikardija</p> <p><u>Mhux komuni</u> Arritmija, Titwil tal-QT, Tahbit mghaġel atrijali, Extrasystoles ventrikulari</p>	<p><u>Komuni</u> Infart mijokardijaku (li jinkludi dak akut)^{^∅}, Fibrillazzjoni atrijali^{∅∅}, Insuffiċjenza kardijaka kongestiva[∅], Takikardija, Insuffiċjenza kardijaka^{∅∅}, Iskemija mijokardijaka[∅]</p>
Disturbi Vaskulari	<p><u>Komuni Hafna</u> Avvenimenti tromboemboliċi venuzi[^], trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominanti^{^∅∅}, Pressjoni baxxa^{∅∅}</p> <p><u>Komuni</u> Pressjoni għolja, Ekkimozi[^]</p>	<p><u>Komuni Hafna</u> Avvenimenti tromboemboliċi venuzi[^], trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominanti^{^∅∅}</p> <p><u>Komuni</u> Vaskulite, Pressjoni baxxa^{∅∅}, Pressjoni għolja</p> <p><u>Mhux komuni</u> Iskemija, Iskemija periferali, Trombozi venuza intrakranjali tas-sinus</p>
Disturbi respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<p><u>Komuni Hafna</u> Dispnea^{∅∅}, Tinfaraġ[^], Soghla</p> <p><u>Komuni</u> Disfonija</p>	<p><u>Komuni</u> Problemi respiratorji[∅], Dispneja^{∅∅}, Uġiġh plewritiku^{∅∅}, Ipossija^{∅∅}</p>

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Disturbi Gastrointestinali	<p><u>Komuni Hafna</u> Dijarea^{◊◊}, Stitikezza[◊], Uġiġħ addominali^{◊◊}, Nawseja, Rimettar^{◊◊}, Dispepsja, Ħalq xott, Stomatite</p> <p><u>Komuni</u> Emorraġija gastrointestinali (li tinkludi emorraġija tar-rektum, emorraġija tal-murliti, emorraġija minn ulċera peptika u ħruġ ta' demm ġingivali)^{◊◊}, Disfaġja</p> <p><u>Mhux komuni</u> Kolite, Caecitis</p>	<p><u>Komuni</u> Emorraġija gastrointestinali^{◊◊}, Ostruzzjoni fil-musrana ż-żghira^{◊◊}, Dijarea^{◊◊}, Stitikezza[◊], Uġiġħ addominali^{◊◊}, Nawseja, Rimettar^{◊◊}</p>
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<p><u>Komuni hafna</u> Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase</p> <p><u>Komuni</u> Ħsara epatoċellulari^{◊◊}, Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali[◊], Iperbilirubinemija</p> <p><u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza tal-fwied[^]</p>	<p><u>Komuni</u> Kolestasi[◊], Tossicità tal-fwied, Ħsara epatoċellulari^{◊◊}, Żieda f'alanine aminotransferase, Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali[◊]</p> <p><u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza tal-fwied[^]</p>
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<p><u>Komuni Hafna</u> Raxx^{◊◊}, Ħakk</p> <p><u>Komuni</u> Urtikarja, Iperidrosi, Ġilda xotta, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Ekżema, Eritema</p> <p><u>Mhux komuni</u> Raxx minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici^{◊◊}, Tibdil fil-kulur tal-ġilda, Reazzjoni ta' sensittività għad-dawl</p>	<p><u>Komuni</u> Raxx^{◊◊}</p> <p><u>Mhux komuni</u> Raxx minħabba l-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici^{◊◊}</p>
Disturbi Muskolu-skelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<p><u>Komuni Hafna</u> Dgħufija fil-muskoli^{◊◊}, Spażmi tal-muskoli, Uġiġħ fl-għadam[◊], Uġiġħ u skonfort muskoluskelettriku u tat-tessut konnettiv (inkluz uġiġħ fid-dahar^{◊◊}), Uġiġħ fl-estremittajiet, Mijalgija, Artralġja[◊]</p> <p><u>Komuni</u> Nefha fil-gogi</p>	<p><u>Komuni</u> Dgħufija fil-muskoli^{◊◊}, uġiġħ fl-għadam[◊], Uġiġħ u skonfort muskoluskelettriku u tat-tessut konnettiv (inkluz uġiġħ fid-dahar^{◊◊})</p> <p><u>Mhux komuni</u> Nefha fil-gogi</p>

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja	<u>Komuni Hafna</u> Insuffiċjenza tal-kliewi (li tinkludi dik akuta) ^{◊,◊◊} <u>Komuni</u> Ematurja [^] , Żamma tal-awrina, Inkontinenza urinarja <u>Mhux komuni</u> Sindrome ta' Fanconi miksub	<u>Mhux komuni</u> Nekrozi tubulari tal-kliewi
Disturbi fis-Sistema Riproduttiva u fis-Sider	<u>Komuni</u> Anormalità erettili	
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni Hafna</u> Gheja kbira ^{◊,◊◊} , Edema (li tinkludi edema periferali), Deni ^{◊,◊◊} , Astenja, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni, soghla, majalgja, uġiġh muskoloskelettriku, uġiġh ta' ras u tertir) <u>Komuni</u> Uġiġh fis-sider ^{◊,◊◊} , Letarġija	<u>Komuni hafna</u> Gheja ^{◊,◊◊} <u>Komuni</u> Edema periferali, Deni ^{◊,◊◊} , Astenja
Investigazzjonijiet	<u>Komuni hafna</u> Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm <u>Komuni</u> Żieda fil-proteina Ċ reattiva	
Korriment u Avveniment u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura	<u>Komuni</u> Waqgħat, Kontużjoni [^]	

^{◊◊}Reazzjonijiet avversi rrapportati bhala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'NDMM li kienu rċivew lenalidomide flimkien ma' borteomib u dexamethasone

[^] Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

[◊] Reazzjonijiet avversi rrapportati bhala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone, jew ma' melphalan u prednisone

+ Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-medicina

* Kanċer skwamuż tal-ġilda ġie rrapportat fil-provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma li ġew ikkurati fil-passat

b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla mal-kontrolli

** Kanċer skwamuż taċ-ċelluli tal-ġilda ġie rrapportat fi prova klinika f'pazjenti b'majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla mal-kontrolli

Sommarju tabulat mill-monoterapija

It-tabelli li ġejjin nkisbu minn dejta miġbura waqt l-istudji ewlenin f' monoterapija għal sindromi majelodisplastiki u limfoma taċ-ċelluli mantle.

Tabella 3. ADRs irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti b'sindromi majelodisplastiki kkurati b'lenalidomide#

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni Hafna</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)◊	<u>Komuni Hafna</u> Pnewmonja◊ <u>Komuni</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)◊, Bronkite
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni Hafna</u> Tromboċitopenija^◊, Newtrogenija^◊, Lewkopenija	<u>Komuni Hafna</u> Tromboċitopenija^◊, Newtrogenija^◊, Lewkopenija <u>Komuni</u> Newtrogenija bid-deni^◊
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni Hafna</u> Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni Hafna</u> Tnaqqis fl-aptit <u>Komuni</u> Ammont eċċessiv ta' ħadid, Tnaqqis fil-piż	<u>Komuni</u> Iperglicemija◊, Tnaqqis fl-aptit
Disturbi Psikjatriċi		<u>Komuni</u> Tibdil fil-burdata◊,~
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni Hafna</u> Sturdament, Uġiġħ ta' ras <u>Komuni</u> Parestesija	
Disturbi fil-Qalb		<u>Komuni</u> Infart mijokardjali akut^◊, Fibrillazzjoni atrijali◊, Insuffiċjenza kardijaka◊
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Pressjoni għolja, Ematoma	<u>Komuni</u> Avvenimenti tromboemboliċi venużi, trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari^◊
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	<u>Komuni Hafna</u> Tinfaraġ^	
Disturb Gastrointestinali	<u>Komuni Hafna</u> Dijarea◊, Uġiġħ addominali (li jinkludi wġiġħ fil-parti ta' fuq), Dardir, Rimettar, Stitikezza <u>Komuni</u> Ħalq xott, Dispepsja	<u>Komuni</u> Dijarea◊, Dardir, Uġiġħ fis-snien
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Komuni</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali	<u>Komuni</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni Hafna</u> Raxxijiet, Ġilda Xotta, Ħakk	<u>Komuni</u> Raxxijiet, Ħakk

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi Muskuloskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Spazmi tal-muskoli, Uġiġħ muskuloskelettriku (li jinkludi wġiġħ fid-dahar ^o u fl-estremitàjiet), Artralġja, Majalġja	<u>Komuni</u> Uġiġħ fid-dahar ^o
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliewi ^o
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Għeja, Edema periferali, sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni, sogħla, faringite, mijalġja, uġiġħ muskuloskelettriku, uġiġħ ta' ras)	<u>Komuni</u> Deni
Korriment, Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura		<u>Komuni</u> Waqgħat

[^] ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

^o Avvenimenti avversi rrapportati bhala serji fi provi kliniċi dwar sindromi majelodisplastiki

~ It-tibdil fil-burdata kien irrappurtat bhala avveniment avversi serju komuni fl-istudju ta' fażi 3 dwar sindromi majelodisplastiki; ma kienx irrappurtat bhala avveniment avversi ta' Grad 3 jew 4

Algoritmu applikat għall-inkluzjoni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC): L-avvenimenti avversi minħabba l-mediċina (ADRs) kollha li nkisbu mill-algoritmu mill-istudju ta' fażi 3 huma inkluzi fl-SmPC tal-UE. Għal dawn l-ADRs, twestaq iċċekkjar addizzjonali tal-frekwenza tal-ADRs miksuba mill-algoritmu tal-istudju ta' fażi 2 u, jekk il-frekwenza tal-ADRs fl-istudju ta' fażi 2 kienet oġhla milli fl-istudju ta' fażi 3, l-avveniment kien inkluzi fl-SmPC tal-UE fil-frekwenza li seħħ fl-istudju ta' fażi 2.

Algoritmu applikat għal sindromi majelodisplastiki:

- Studji ta' fażi 3 dwar sindromi majelodisplastiki (popolazzjoni tas-sigurtà double-blind, differenza bejn lenalidomide 5/10 mg u placebo skont il-kors tad-dożaġġ inizzjali li seħħ f'mill-inqas 2 individwi)
 - o L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura b'≥ 5% tal-individwi f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 2% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-placebo
 - o L-avvenimenti avversi kollha ta' Grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura f'1% f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-placebo
 - o L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw mill-kura f'1% tal-individwi f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-placebo
- Studju ta' fażi 2 dwar sindromi majelodisplastiki
 - o L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura b'≥ 5% tal-individwi kkurati b'lenalidomide
 - o L-avvenimenti avversi kollha ta' Grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura f'1% tal-individwi kkurati b'lenalidomide
 - o L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw mill-kura f'1% tal-individwi kkurati b'lenalidomide

Tabella 4. ADRs irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle ikkurati b'lenalidomide

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) ^o , Nażofaringite, Pnewmonja ^o <u>Komuni</u> Sinusite	<u>Komuni</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) ^o , Pnewmonja ^o
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur, Kanċer skwamuż tal-ġilda ^{^,o} , Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,o}

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Tromboċitopenija [^] , Newtrogenija ^{^,◊} , Lewkopenija [◊] , Anemija [◊] <u>Komuni</u> Newtrogenija bid-deni ^{^,◊}	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Tromboċitopenija [^] , Newtrogenija ^{^,◊} , Anemija [◊] <u>Komuni</u> Newtrogenija bid-deni ^{^,◊} , Lewkopenija [◊]
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Tnaqqis fl-aptit, Tnaqqis fil-piż, Ipokalemija <u>Komuni</u> Deidratazzjoni [◊]	<u>Komuni</u> Deidratazzjoni [◊] , Iponatremija, Ipokalcimija
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni</u> Insomnija	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni</u> Tibdil fis-sens tat-togħma, Uġigh ta' ras, Newropatija periferali	<u>Komuni</u> Newropatija sensorjali periferali, Letargija
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	<u>Komuni</u> Mejt	
Disturbi fil-Qalb		<u>Komuni</u> Infart mijokardjali (li jinkludi infart akut) ^{^,◊} , Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Pressjoni għolja [◊]	<u>Komuni</u> Trombozi tal-vini profondi [◊] , emboliżmu pulmonari ^{^,◊} , Pressjoni baxxa [◊]
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Dispnea [◊]	<u>Komuni</u> Dispnea [◊]
Disturb Gastrointestinali	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Dijarea [◊] , Dardir [◊] , Rimettar [◊] , Stitikezza <u>Komuni</u> Uġigh addominali [◊]	<u>Komuni</u> Dijarea [◊] , Uġigh addominali [◊] , Stitikezza
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Raxxijiet (li jinkludu dermatite allergika), Ħakk <u>Komuni</u> Għaraq matul il-lejl, Ġilda Xotta	<u>Komuni</u> Raxxijiet
Disturbi Muskuluskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni</u> <u>Hafna</u> Spažmi tal-muskoli, Uġigh fid-dahar <u>Komuni</u> Artralġja, Majalġja, Dgħufija fil-muskoli [◊]	<u>Komuni</u> Uġigh fid-dahar, Dgħufija fil-muskoli [◊] , Artralġja, Uġigh fl-estremitàjiet

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliewi ^o
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	<u>Komuni</u> Ħafna Għeja, Astenja ^o , Edema periferali, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni ^o , sogħla) <u>Komuni</u> Tkexkix	<u>Komuni</u> Deni ^o , Astenija ^o , Għeja

[^]ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

^oAvvenimenti avversi rrapportati bħala serji fi provi kliniċi dwar limfoma taċ-ċelluli mantle

Algoritmu applikat għal limfoma taċ-ċelluli mantle:

- Studju ta' fażi 2, ikkontrollat, dwar limfoma taċ-ċelluli mantle
 - o L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura $f \geq 5\%$ tal-individwi fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 2% fil-proporzjon bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar placebo
 - o L-avvenimenti avversi kollha ta' Grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura $f \geq 1\%$ tal-individwi fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u differenza ta' mill-inqas 1% fil-proporzjon bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar placebo
 - o L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw mill-kura $f \geq 1\%$ tal-individwi fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar placebo
- Studju ta' fażi 2 b'parti waħda dwar limfoma taċ-ċelluli mantle
 - o L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura $b \geq 5\%$ tal-individwi
 - o L-avvenimenti avversi kollha ta' Grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura rrapportati fi 2 jew aktar individwi
 - o L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw mill-kura rrapportati fi 2 jew aktar individwi

Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'FL

It-tabella li ġejja hija meħuda minn dejta miġbura matul l-istudji ewlenin (NHL-007 u NHL-008) bl-użu ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab għal pazjenti b'limfoma follikulari.

Tabella 5. ADRs irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti b'limfoma follikulari kkurati b'lenalidomide flimkien ma' rituximab

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni</u> Ħafna Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju <u>Komuni</u> Pnewmonja ^o , Influenza, Bronkite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	<u>Komuni</u> Pnewmonja ^o , Sepsis ^o , Infezzjoni fil-pulmun, Bronkite, Gastroenterite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite ^o
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	<u>Komuni</u> Ħafna Aggravament tat-tumur [^] <u>Komuni</u> Karċinoma taċ-ċelluli Skwamużi tal-Ġilda ^{o,^,+}	<u>Komuni</u> Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,o}

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni Hafna</u> Newtropenija ^{^,◊} , Anemija [◊] , Tromboċitopenija [^] , Lewkopenija ^{**} Limfopenija ^{***}	<u>Komuni Hafna</u> Newtropenija ^{^,◊} <u>Komuni</u> Anemija [◊] , Tromboċitopenija [^] , Newtropenija bid-deni [◊] , Panċitopenija, Lewkopenija ^{**} , Limfopenija ^{***}
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni Hafna</u> Tnaqqis fl-aptit, Ipokalemija <u>Komuni</u> Ipofofatemija, Deidratazzjoni	<u>Komuni</u> Deidratazzjoni, Iperkalċemija [◊] , Ipokalemija, Ipofofatemija, Iperurikemija
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni</u> Depressjoni, Nuqqas ta' rqa	
Disturbi fis-Sistema Nervuza	<u>Komuni Hafna</u> Ugħigh ta' ras, Sturdament <u>Komuni</u> Newropatija periferali sensorjali, Indeboliment fis-sens tat-togħma	<u>Komuni</u> Sinkope
Disturbi fil-Qalb	<u>Mhux Komuni</u> <u>Arritmija</u> [◊]	
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Pressjoni baxxa	<u>Komuni</u> Embolizmu pulmonari ^{^,◊} , Pressjoni baxxa
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	<u>Komuni Hafna</u> Dispnea [◊] , Sogħla, <u>Komuni</u> Ugħigh orofaringeali, Disfonija	<u>Komuni</u> Dispnea [◊]
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni Hafna</u> Ugħigh addominali [◊] , Dijarea, Stitikezza, Dardir, Rimettar, Dispepsja <u>Komuni</u> Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, Stomatite, Halq xott	<u>Komuni</u> Ugħigh addominali [◊] , Dijarea, Stitikezza, Stomatite
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni Hafna</u> Raxx [*] , Hakk <u>Komuni</u> Ġilda xotta, Għaraq matul il-lejl, Ħmura	<u>Komuni</u> Raxx [*] , Hakk

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Disturbi Muskuloskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni Ħafna</u> Spažmi tal-muskoli, Uġigh fid-dahar, Artralġja <u>Komuni</u> Uġigh fl-estremitàjiet, Dgħufija fil-muskoli, Uġigh muskuloskelettriku, Majalġja, Uġigh fl-ġhonq	<u>Komuni</u> Dgħufija fil-muskoli, Uġigh fl-ġhonq
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Ħsara akuta tal-kliewi [◊]
Disturbi Ġenerali u Kundizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni Ħafna</u> Deni, Gheja, Astenja, Edima periferika <u>Komuni</u> Telqa, Tkexkix ta' bard	<u>Komuni</u> Gheja, Astenija
Investigazzjonijiet	<u>Komuni Ħafna</u> Żieda fl-alanine aminotransferase <u>Komuni</u> Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-Bilirubina fid-Demm	

[^]ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Algoritmu applikat għal limfoma follikulari:

Prova Kkontrollata ta' Fażi 3:

- ADRs ta' NHL-007- L-avvenimenti avversi (AEs) kollha li żviluppaw mit-trattament b'≥5.0% tal-individwi fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab u mill-inqas frekwenza oghla (%) ta' 2.0% fil-grupp b'Len mqabbla mal-grupp ta' kontroll - (Il-popolazzjoni ta' sigurtà)
- ADRs ta' Grad 3/4 ta' NHL-007- L-avvenimenti avversi (AEs) kollha ta' Grad 3 jew Grad 4 li żviluppaw mit-trattament f'mill-inqas 1.0% tal-individwi fil-grupp b'lenalidomide/rituximab u mill-inqas frekwenza oghla ta' 1.0% fil-grupp b'Len imqabbla mal-grupp ta' kontroll - (Il-popolazzjoni ta' sigurtà)
- ADRs Serji ta' NHL-007- L-avvenimenti avversi (AEs) serji kollha li żviluppaw mit-trattament f'mill-inqas 1.0% tal-individwi fil-grupp b'lenalidomide/rituximab u b'mill-inqas frekwenza oghla ta' 1.0% fil-grupp b'lenalidomide/rituximab imqabbla mal-grupp ta' kontroll - (Il-popolazzjoni ta' sigurtà)

Prova FL ta' fażi 3 b'parti waħda:

- ADRs ta' NHL-008- L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mit-trattament b'≥ 5.0% tal-individwi
- ADRs ta' Grad 3/4 ta' NHL-008- L-avvenimenti avversi kollha ta' Grad 3/4 li żviluppaw mit-trattament u li ġew irrappurtati f'≥ 1.0% tal-individwi
- ADRs Serji ta' NHL-008- L-avvenimenti avversi Serji kollha li żviluppaw mit-trattament u li ġew irrappurtati f'≥ 1.0% tal-individwi

[◊]Avvenimenti avversi rrapportati bhala serji fi provi kliniċi dwar limfoma follikulari

⁺Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-medicina

^{*}Raxx jinkludi PT ta' raxx u raxx makulari bl-inafett,

^{**}Lewkopenija tinkludi PT lewkopenija u tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demm

^{***}Limfopenija tinkludi PT limfopenija u tnaqqis fl-ġhadd tal-limfociti

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi wara t-tqeghid fis-suq

Flimkien mar-reazzjonijiet avversi t'hawn fuq identifikati mill-provi importanti ħafna, it-tabella li ġejja nkisbet minn dejta miġbura wara t-tqeghid fis-suq.

Tabella 6. ADRs irrappurtati fl-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti kkurati b'lenalidomide

Sistema tal-Klassifika tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Mhux Magħrufa</u> Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B	<u>Mhux Magħrufa</u> Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B

Sistema tal-Klassifika tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)		<u>Rari</u> Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Mhux Magħrufa</u> Emofilija akkwizita	
Disturbi fis-Sistema Immuni	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika^ <u>Mhux Magħrufa</u> Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika^
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni</u> Ipertirojdiżmu	
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja pulmonari	<u>Rari</u> Pressjoni għolja pulmonari <u>Mhux Magħrufa</u> Pnewmonite interstizjali
Disturbi Gastrointestinali		<u>Mhux Magħrufa</u> Pankreatite, Perforazzjoni gastrointestinali (li tinkludi perforazzjonijiet divertikulari, intestinali u tal-musrana l-kbira)^
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Mhux Magħrufa</u> Insuffiċjenza akuta tal-fwied^, Epatite tossika^, Epatite ċitolitika^, Epatite kolestatika^, Epatite ċitolitika mħallta/kolestatika^	<u>Mhux Magħrufa</u> Indeboliment akut tal-fwied^, Epatite tossika^
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda		<u>Mhux komuni</u> Anġjoedema
		<u>Rari</u> Sindrome ta' Stevens-Johnson^, Nekrolisi epidermali tossika^
		<u>Mhux Magħrufa</u> Vaskulite lewkoċitoklastika, Reazzjoni tal-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici^

^ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Teratogeniċità

Lenalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratogenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi li huma ta' periklu għall-hajja. Fix-xadini, lenalidomide ikkaġuna malformazzjonijiet simili għal dawk deskritti b'thalidomide (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Jekk lenalidomide jittiehed matul it-tqala, effett teratogeniku ta' lenalidomide fil-bnedmin hu mistenni.

Newtrogenija u tromboċitopenija

Majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba: pazjenti li kellhom ASCT kkurati b' manteniment b' lenalidomide

Manteniment b' lenalidomide wara ASCT hu assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 4 meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo (32.1% vs 26.7% [16.1% kontra 1.8% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f' CALGB 100104 u 16.4% vs 0.7% f' IFM 2005-02, rispettivament). AEs ta' newtrogenija li jiżviluppaw mit-trattament li jwasslu għat-twaqqif ta' lenalidomide ġew irrappurtati f' 2.2% tal-pazjenti f' CALGB 100104 u 2.4% tal-pazjenti f' IFM 2005-02, rispettivament. Newtrogenija bid-deni ta' grad 4 ġiet irrappurtata fi frekwenzi simili fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b' lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo fiż-żewġ studji (0.4% vs 0.5% [0.4% kontra 0.5% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f' CALGB 100104 u 0.3% vs 0% f' IFM 2005-02, rispettivament).

Manteniment b' lenalidomide wara ASCT hu assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo (37.5% vs 30.3% [17.9% kontra 4.1% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f' CALGB 100104 u 13.0% vs 2.9% f' IFM 2005-02, rispettivament).

Majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapjant li qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

Newtrogenija ta' grad 4 kienet osservata fil-fergħa RVd fi grad inqas milli fil-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragon (2.7% kontra 5.9%) fl-istudju SWOG S0777. Newtrogenija bid-deni ta' grad 4 kienet irrappurtata fi frekwenzi simili fil-fergħa RVd meta mqabbel mal-fergħa Rd (0.0% kontra 0.4%).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 kienet osservata fil-fergħa RVd fi grad oġhla milli fil-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragon (17.2% kontra 9.4%).

Majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapjant ikkurati b' lenalidomide flimkien ma' dexamethasone

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f' pazjenti b' majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba hi assoċjata ma' frekwenza aktar baxxa ta' newtrogenija ta' Grad 4 (8.5% f' Rd u Rd18) meta mqabbla ma' MPT (15%). Newtrogenija ta' grad 4 bid-deni ġiet osservata b' mod mhux frekwenti (0.6% f' Rd u Rd18 meta mqabbla ma' 0.7% f' MPT).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f' pazjenti b' majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba hi assoċjata ma' frekwenza aktar baxxa ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 u 4 (8.1% f' Rd u Rd18) meta mqabbla ma' MPT (11.1%).

Majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapjant ikkurati b' lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone f' pazjenti b' majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba hi assoċjata ma' frekwenza oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 4 (34.1% f' MPR+R/MPR+p) meta mqabbla ma' MPp+p (7.8%). Kien hemm frekwenza oġhla ta' newtrogenija bid-deni ta' Grad 4 (1.7% f' MPR+R/MPR+p meta mqabbla ma' 0.0% f' MPp+p).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone f' pazjenti b' majeloma multipla dđijanġostikata għall-ewwel darba hi assoċjata ma' frekwenza oġhla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 u Grad 4 (40.4% f' MPR+R/MPR+p) meta mqabbla ma' MPp+p (13.7%).

Maj za oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 4 (5.1% f' pazjenti kkurati b' lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.6% ta' pazjenti kkurati bil-placebo/dexamethasone). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' grad 4 kienu osservati b' mod mhux frekwenti (0.6% f' pazjenti kkurati b' lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.0% f' pazjenti kkurati bil-placebo/dexamethasone).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla hi marbuta ma' inċidenza oġhla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 u Grad 4 (9.9% u 1.4%, rispettivament, f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 2.3% u 0.0% f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dexamethasone).

Pazjenti b'sindromi majelodisplastici

F'pazjenti b'sindromi majelodisplastici, lenalidomide hu assoċjat ma' inċidenza oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 (74.6% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide meta mqabbel ma' 14.9% f'pazjenti fuq plaċebo fl-istudju ta' fażi 3). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' Grad 3 jew 4 kienu osservati fi 2.2% ta' pazjenti kkurati b'lenalidomide meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti fuq plaċebo). Lenalidomide hu assoċjat ma' inċidenza oġhla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 (37% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide meta mqabbel ma' 1.5% f'pazjenti fuq plaċebo fl-istudju ta' fażi 3).

Pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle

F'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle, lenalidomide hu assoċjat ma' inċidenza oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 (43.7% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide meta mqabbla ma' 33.7% f'pazjenti fil-parti tal-kontroll fl-istudju ta' fażi 2). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' Grad 3 jew 4 ġew osservati f'6.0% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide meta mqabbla ma' 2.4% f'pazjenti fil-parti tal-kontroll.

Pazjenti b'limfoma follikulari

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' rituximab f'limfoma follikulari hi assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 (50.7% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/rituximab meta mqabbla ma' 12.2% f'pazjenti kkurati bi plaċebo/rituximab). Kull newtrogenija ta' Grad 3 jew 4 kienet reversibbli permezz ta' twaqqif, tnaqqis tad-doża u/jew trattament ta' appoġġ b'fatturi ta' tkabbir. Barra minn hekk, newtrogenija bid-deni kienet osservata b'mod mhux frekwenti (2.7% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/rituximab meta mqabbla ma' 0.7% f'pazjenti kkurati bi plaċebo/rituximab).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' rituximab hi marbuta wkoll ma' inċidenza oġhla ta' tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4 (1.4% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/rituximab meta mqabbla ma' 0% f'pazjenti kkurati bi plaċebo/rituximab).

Tromboemboliżmu venuż

Żieda fir-riskju ta' DVT u PE hija assoċjata mal-użu tal-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla, u fi grad anqas, f'pazjenti kkurati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone jew f'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi majelodisplastici u limfoma taċ-ċelluli mantle kkurati b'lenalidomide mogħti waħdu (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhotti fl-istess hin ta' sustanzi eritropojetici jew storja medika ta' DVT, jistgħu wkoll iżidu r-riskju trombotiku f'dawn il-pazjenti.

Infart mijokardijaku

Infart mijokardijaku kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide, partikolarment f'pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju.

Disturbi emorragiċi

Disturbi emorragiċi huma elenkati taħt diversi klassijiet tal-organi tas-sistema: Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika; disturbi fis-sistema nervuża (emorraġija intrakranjali); disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali (tinfarag); disturbi gastrointestinali (emorraġija ġingivali, emorraġija tal-murliti, emorraġija tar-rektum, disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja (ematurja); korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura (kontużjoni) u disturbi vaskulari (ekkimozji).

Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu SJS, TEN u DRESS kienu rrappurtati bl-użu ta' lenalidomide. Reazzjoni inkroċjata possibbli bejn lenalidomide u thalidomide kienet irrappurtata fil-letteratura medika. Pazjenti

bi storja medika ta' raxx sever assoċjat ma' trattament b'thalidomide m'għandhomx jirċievu lenalidomide (ara sezzjoni 4.4).

Tieni tumuri malinni primarji

Fi provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma li fil-passat kienu ikkurati b'lenalidomide/dexamethasone imqabbla mal-kontrolli, fil-parti l-kbira jikkonsistu f'kanċers taċ-ċelluli bażali jew taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda.

Lewkimja majelojde akuta

Majeloma multipla

Każijiet ta' AML ġew osservati fi provi kliniċi ta' majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba f'pazjenti li kienu qed jieħdu trattament b'lenalidomide flimkien ma' melphalan jew immedjatement wara HDM/ASCT (ara sezzjoni 4.4). Din iż-żieda ma kinitx osservata fil-provi kliniċi ta' majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba f'pazjenti li kienu qed jieħdu lenalidomide flimkien ma' dexamethasone meta mqabbla ma' thalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone.

Sindromi majelodisplastici

Varjabbli fil-linja bażi li jinkludu ċitogenetiċi kumplessi u mutazzjoni ta' TP53 huma assoċjati ma' progressjoni għal AML f'individwi li huma dipendenti fuq it-trasfużjoni u li għandhom anormalità ta' Del (5q) (ara sezzjoni 4.4). Ir-riskju kumulattiv stmat ta' progressjoni ta' sentejn għal AML kien ta' 13.8% f'pazjenti b'anormalità iżolata Del (5q) meta mqabbla ma' 17.3% għal pazjenti b'anormalità Del (5q) u anormalità ċitogenetika waħda addizzjonali u 38.6% f'pazjenti b'karjotip kumpless. F'analizi post-hoc ta' prova klinika ta' lenalidomide f'sindromi majelodisplastici, ir-rata stmata ta' progressjoni ta' sentejn għal AML kienet ta' 27.5% f'pazjenti pożittivi għal IHC-p53 u 3.6% f'pazjenti negattivi għal IHC-p53 ($p = 0.0038$). Fil-pazjenti pożittivi għal IHC-p53, rata iktar baxxa ta' progressjoni għal AML ġiet osservata fost pazjenti li kisbu rispons ta' indipendenza mit-trasfużjoni (TI) (11.1%) meta mqabbla ma' individwi li ma rrispondewx (34.8%).

Disturbi fil-fwied

Ir-reazzjonijiet avversi li ġeġjin ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati (frekwenza mhux magħrufa): insuffiċjenza akuta tal-fwied u kolestasi (it-tnejn potenzjalment fatali), epatite tossika, epatite ċitolitika, epatite mhallta ċitolitika/kolestatika.

Rabdomijoloži

Każijiet rari ta' rabdomijoloži ġew osservati, xi whud minnhom meta lenalidomide jingħata ma' statin.

Disturbi tat-tirojde

Każijiet ta' ipotiroidiżmu u każijiet ta' ipertiroidiżmu kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.4 Disturbi tat-tirojde).

Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur u sindrome tal-lisi tat-tumur

Fi studju MCL-002, madwar 10% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide, kellhom TFR meta mqabbla ma' 0% fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Il-maġġoranza tal-avvenimenti seħħew f'ċiklu 1, kollha ġew evalwati bħala li kienu relatati mal-kura, u l-maġġoranza tar-rapporti kienu ta' Grad 1 jew 2. Pazjenti b'MIPI għolja meta saret id-dijanjozi jew mard sever fil-linja bażi (mill-inqas leżjoni waħda li tkun ta' ≥ 7 cm fl-itwal dijametru) jistgħu jkunu f'riskju ta' TFR. Fi Studju MCL-002, TLS ġiet irrappurtata għal pazjent wiehed f'kull waħda miż-żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura. Fl-istudju ta' appoġġ MCL-001, madwar 10% tal-individwi kellhom TFR; ir-rapporti kollha kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità, u kollha ġew evalwati bħala li kienu relatati mal-kura. Il-maġġoranza tal-avvenimenti seħħew f'ċiklu 1. Ma kien hemm l-ebda rapport ta' TLS fi studju MCL-001 (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju NHL-007, TFR ġie rrapportat f'19/146 (13.0%) tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab kontra 1/148 (0.7%) ta' pazjenti fil-parti tal-istudju bi placebo/rituximab. Il-biċċa l-kbira ta' TFRs (18 minn 19) irrappurtati fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab seħħew matul l-ewwel żewġ ċikli tat-trattament. Pazjent b'FL wiehed fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab kellu avveniment ta' TFR ta' Grad 3 kontra l-ebda pazjent fil-parti tal-

istudju bi placebo/rituximab. Fl-istudju NHL-008, 7/177 (4.0%) tal-pazjenti b'FL kellhom TFR; (3 rapporti kienu ta' severità ta' Grad 1 u 4 rapporti kienu ta' Grad 2); filwaqt li rapport 1 kien ikkunsidrat serju. Fl-istudju NHL-007, TLS sehh f'2 pazjenti b'FL (1.4%) fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab u fl-ebda pazjent b'FL fil-parti tal-istudju bi placebo/rituximab; l-ebda wiehed mill-pazjenti ma kellu avveniment ta' Grad 3 jew 4. TLS sehh f'pazjent b'FL 1 (0.6%) fl-istudju NHL-008. Dan l-avveniment wiehed kien identifikat bhala reazzjoni avversa serja ta' Grad 3. Għall-istudju NHL-007 l-ebda pazjent ma kellu jieqaf mit-terapija b'lenalidomide/rituximab minhabba TFR jew TLS.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjonijiet gastrointestinali ġew irrappurtati matul it-trattament b'lenalidomide. Perforazzjonijiet gastrointestinali jistgħu jwasslu għal kumplikazzjonijiet settiċi u jistgħu jiġu assoċjati ma' riżultat fatali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza speċifika fl-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' lenalidomide fil-pazjenti, għalkemm fl-istudji dwar il-medda tad-doża, xi pazjenti kienu esposti sa 150 mg, u fi studji dwar doži wahidhom, xi pazjenti kienu esposti għal doża sa 400 mg. It-tossicità li tillimita d-doża f'dawn l-istudji kienet essenzjalment ematoloġika. F'każ ta' doża eċċessiva, trattament ta' appoġġ hu rakkomandat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti oħrajn. Kodiċi ATC: L04AX04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lenalidomide jehel direttament ma' cereblon, komponent ta' kumpless tal-enzimi cullin ring E3 ubiquitin ligase li jinkludi proteina li tehel mal-ħsara f'deoxyribonucleic acid (DNA) 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4), u regulatur ta' cullins 1 (Roc1). F'ċelluli ematopojetiki, lenalidomide billi jintrabat ma' cereblon jirrekluta proteini substrati Aiolos u Ikaros, fatturi traskrizzjonali limfojdi, u dan iwassal għall-ubikwitinazzjoni u d-degradazzjoni sussegwenti tagħhom li tirriżulta f'effetti ċitossici u immunomodulatorji diretti.

B'mod speċifiku, lenalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni u jżid l-apotozi ta' ċerti ċelluli ematopojetiki tat-tumur (inkluż ċelluli tat-tumur MM fil-plażma, ċelluli tat-tumur ta' limfoma follikulari u dawk bit-tħassir ta' kromożoma 5), iżid l-immunità mmedjata miċ-ċelluli permezz taċ-ċelluli T u Qattiel Naturali (Natural Killer, NK) u jżid in-numru ta' ċelluli NK, T u NK T. F'MDS Del (5q), lenalidomide jinibixxi b'mod selettiv il-klonu anormali billi jżid l-apotozi ta' ċelluli b'Del (5q).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide u rituximab iżżid ADCC u l-apoptozi diretta tat-tumur fiċ-ċelluli ta' limfoma follikulari.

Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' lenalidomide jinkludi wkoll attivitajiet addizzjonali bhal propjetajiet antiangjoġeniċi u proeritropojetiči. Lenalidomide jinibixxi l-angjoġenesi billi jibblokka l-migrazzjoni u l-adeżjoni taċ-ċelluli endoteljali u l-formazzjoni ta' arterji u vini ta' daqs mikro, iżid il-produzzjoni ta' emoglobina fetali minn ċelluli staminali ematopoejetiči CD34+, u jinibixxi l-produzzjoni ta' ċitokini proinfjammatorji (pereżempju, TNF- α u IL-6) minn monoċiti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide ġew evalwati f'sitt studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba, żewġ studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla li tirkadi/refrattarja, studju wiehed ta' fażi 3 u studju wiehed ta' fażi 2 dwar sindromi majelodisplastiči, u studju wiehed ta' fażi 2 dwar limfoma taċ-ċelluli mantle u studju wiehed ta' fażi 3 u studju wiehed ta' fażi 3b f'iNHL kif deskritt hawn taht.

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba

Manteniment b'lenalidomide f'pazjenti li kellhom ASCT

L-effikaċja u s-sigurtà tal-manteniment b'lenalidomide ġie evalwat f'żewġ studji multicentriċi ta' fażi 3, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, b'2 partijiet, ta' grupp parallel, ikkontrollati bi placebo: CALGB 100104 u IFM 2005-02.

CALGB 100104

Pazjenti bejn it-18 u s-70 sena b'MM attiva li kienu jehtieġu trattament u mingħajr progressjoni fil-pasat wara t-trattament inizjali, kienu eligibbli.

Fi żmien 90-100 jum wara ASCT, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew manteniment b'lenalidomide jew bi placebo. Id-doża ta' manteniment kienet ta' 10 mg darba kuljum f'jiem 1-28 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum (li tiżdied sa 15-il mg darba kuljum wara 3 xhur fl-assenza ta' tossiċità li tillimita d-doża), u t-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (progression free survival, PFS) mill-għażla b'mod każwali sad-data tal-progressjoni jew mewt, liema minnhom seħhet l-ewwel; l-istudju ma kienx intenzjonat għall-punt aħhari tas-sopravivenza globali. B'kollox, 460 pazjent intgħażlu b'mod każwali: 231 pazjent għal lenalidomide u 229 pazjent għal placebo. Il-karatteristiċi demografici u dawk assoċjati mal-marda kienu b'bilanċjati fiż-żewġ partijiet tal-istudju.

L-istudju kien *unblinded* fuq ir-rakkomandazzjonijiet tal-kumitat tal-monitoraġġ tad-dejta wara li nqabeż il-limitu għal analiżi interim ipplanata minn qabel ta' PFS. Wara l-*unblinding*, pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-placebo kienu permessi li jaqilbu biex jirċievu lenalidomide qabel il-progressjoni tal-marda.

Ir-riżultati ta' PFS fl-unblinding, wara analiżi interim ipplanata minn qabel, bl-użu tad-data tal-għeluq tas-17 Diċembru, 2009 (15.5 xhur ta' segwitu) wrew tnaqqis ta' 62% fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt favur lenalidomide (HR = 0.38; 95% CI 0.27, 0.54; $p < 0.001$). Il-PFS medjan globali kien ta' 33.9 xhur (95% CI NE, NE) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 19.0-il xhur (95% CI 16.2, 25.6) fil-parti tal-istudju dwar il-placebo.

Il-benefiċċju ta' PFS ġie osservat kemm fis-sottogrupp ta' pazjenti b'CR kif ukoll fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kisbux CR.

Ir-riżultati tal-istudju, bl-użu tad-data tal-limitu tal-1 ta' Frar 2016, huma pprezentati f'Tabella 7.

Tabella 7. Sommarju tad-dejta globali dwar l-effikaċja

	Lenalidomide (N = 231)	Plaċebo (N = 229)
PFS evalwata mill-Investigatur		
Żmien PFS medjan ^a , xhur (95% CI) ^b	56.9 (41.9, 71.7)	29.4 (20.7, 35.5)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d	0.61 (0.48, 0.76); < 0.001	
PFS2^e		
Żmien PFS2 medjan ^a , xhur (95% CI) ^b	80.2 (63.3, 101.8)	52.8 (41.3, 64.0)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d	0.61 (0.48, 0.78); < 0.001	
Sopravivenza globali		
Żmien OS medjan ^a , xhur (95% CI) ^b	111.0 (101.8, NE)	84.2 (71.0, 102.7)
Rata ta' sopravivenza ta' 8 snin, % (SE)	60.9 (3.78)	44.6 (3.98)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d	0.61 (0.46, 0.81); < 0.001	
Segwitu		
Medjan ^f (min, max) xhur: il-pazjenti kollha li baqgħu ħajjin	81.9 (0.0, 119.8)	81.0 (4.1, 119.5)

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; max = massimu; min = minimu; NE = ma tistax issir stima; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni;

^a Il-medjan hu bbażat fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.

^b Il-95% CI madwar il-medjan.

^c Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar it-trattament.

^d Il-valur p hu bbażat fuq it-test log-rank mhux stratifikat tad-differenzai fil-kurva ta' Kaplan-Meier bejn il-partijiet tal-istudju indikati dwar it-trattament.

^e Punt tat-tmiem esploratorju (PFS2). Lenalidomide riċevut minn individwi fil-parti tal-istudju dwar plaċebo, li qalbu qabel PD meta sar l-*unblinding* tal-istudju, ma ġiex ikkunsidrat bhala terapija sekondarja.

^f Segwitu medjan wara ASCT għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin.

Dati tal-gheluq: 17 Diċ 2009 u 01 Frar 2016

IFM 2005-02

Pazjenti li kellhom < 65 sena meta saret id-dijanjosu u kellhom ASCT u li kisbu mill-inqas rispons ta' marda stabbli fil-hin tal-irkupru ematologiku kienu eligibbli. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lenalidomide jew trattament ta' manteniment bi plaċebo (10 mg darba kuljum f'jiem 1-28 ta' ċiklu ripetut ta' 28 jum li ždiedu għal sa 15-il mg darba kuljum wara 3 xhur fl-assenza ta' tossiċità li tillimita d-doża) wara 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni b' lenalidomide (25 mg/jum, jiem 1-21 ta' ċiklu ta' 28 jum). It-trattament kellu jitkompla sal-progressjoni tal-marda.

Il-punt aħhari primarju kienet PFS defnita mill-għażla b' mod każwali sad-data tal-progressjoni jew mewt, liema minnhom seħhet l-ewwel; l-istudju ma kienx intenzjonat għall-punt aħhari tas-sopravivenza globali. B'kollox, 614-il pazjent intgħażlu b' mod każwali: 307 pazjenti għal lenalidomide u 307 pazjenti għall-plaċebo.

L-istudju kien *unblinded* fuq ir-rakkomandazzjonijiet tal-kumitat tal-monitoraġġ tad-dejta wara li nqabeż il-limitu għal analiżi interim ipplanata minn qabel ta' PFS. Wara l-*unblinding*, pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo ma nqalbox għal terapija b' lenalidomide qabel ma seħhet il-progressjoni tal-marda. Il-parti tal-istudju dwar lenalidomide ma tkompletix, bhala miżura ta' sigurtà proattiva, wara li ġie osservat żbilanċ tal-SPMs (ara Sezżjoni 4.4).

Ir-riżultati tal-PFS fl-*unblinding*, wara analiżi interim ipplanata minn qabel, bl-użu tad-data tal-gheluq tas-7 ta' Lulju, 2010 (31.4 xhur ta' segwitu), urew tnaqqis ta' 48% fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew il-mewt, favur lenalidomide (HR = 0.52; 95% CI 0.41, 0.66; p < 0.001). Il-PFS medjan globali tas-sopravivenza kien ta' 40.1 xhur (95% CI 35.7, 42.4) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 22.8 xhur (95% CI 20.7, 27.4) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo.

Il-benefiċċju ta' PFS kien inqas fis-sottogrupp ta' pazjenti b'CR milli fis-sottogrupp ta' pazjenti li ma kisbox CR.

Il-PFS aġġornata, bl-użu tad-data tal-għeluq tal-1 Frar, 2016, (96.7 xhur ta' segwitu) ikompli juri vantaġġ ta' PFS: HR = 0.57 (95% CI 0.47, 0.68; $p < 0.001$). Il-PFS medjan globali kien ta' 44.4 xhur (39.6, 52.0) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 23.8 xhur (95% CI 21.2, 27.3) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo. Għall-PFS2, l-HR osservata kienet ta' 0.80 (95% CI 0.66, 0.98; $p = 0.026$) għal lenalidomide kontra l-plaċebo. Il-PFS2 medjan globali kien ta' 69.9 xhur (95% CI 58.1, 80.0) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 58.4 xhur (95% CI 51.1, 65.0) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo. Għall-OS, l-HR osservata kienet ta' 0.90 (95% CI 0.72, 1.13; $p = 0.355$) għal lenalidomide kontra l-plaċebo. Iż-żmien medjan globali tas-sopravivenza kien ta' 105.9 xhur (95% CI 88.8 NE) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 88.1 xhur (95% CI 80.7, 108.4) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo.

Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone f'pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapjant taċ-ċelluli staminali

L-istudju SWOG S0777 evalwa ż-żieda ta' bortezomib ma' bażi ta' lenalidomide u dexamethasone, bħala trattament inizjali, segwit minn Rd kontinwu sal-progressjoni tal-marda, f'pazjenti b'majeloma multipla li ma kinitx ittrattata qabel li jew mhumiex eliġibbli għal trapjant jew li huma eliġibbli għal trapjant bl-ebda pjan li jitwettaq immedjatament.

Il-pazjenti fil-fergħa ta' lenalidomide, bortezomib u dexamethasone (RVd) irċievew lenalidomide 25 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1-14, bortezomib 1.3 mg/m² ġol-vini f'jiem 1, 4, 8, u 11, u dexamethasone 20 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 ta' ċikli ripetuti ta' 21 jum sa tmien ċikli ta' 21 jum (24 ġimgħa). Il-pazjenti fil-fergħa ta' lenalidomide u dexamethasone (Rd) irċievew lenalidomide 25 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1-21, u dexamethasone 40 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum sa sitt ċikli ta' 28 jum (24 ġimgħa). Il-pazjenti fiż-żewġ fergħat ħadu Rd kontinwu: lenalidomide 25 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1-21, u dexamethasone 40 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. It-trattament kellu jitkompla sal-progressjoni tal-marda.

Ir-riżultat aħhari tal-effikaċja primarja fl-istudju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollox, 523 pazjent ġew irreġistrati fl-istudju, b'263 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal RVd u 260 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd. Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi relatati mal-mard tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat tal-istudju.

Ir-riżultati tal-PFS, kif evalwati mill-IRAC, meta saret l-analizi primarja, bl-użu tad-data tal-għeluq tal-05 ta' Novembru, 2015 (50.6 xhur ta' segwitu), urew tnaqqis ta' 24% fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew il-mewt, li ffavorixxew lil RVd (HR = 0.76; 95% CI 0.61, 0.94; $p = 0.010$). Il-PFS medjan globali tas-sopravivenza kien ta' 42.5 xhur (95% CI 34.0, 54.8) fil-fergħa ta' RVd, kontra 29.9 xhur (95% CI 25.6, 38.2) fil-fergħa ta' Rd. Il-benefiċċju kien osservat irrispettivament mill-eliġibbiltà għat-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Ir-riżultati għall-istudju, bl-użu tad-data tal-għeluq tal-01 ta' Diċembru, 2016, fejn il-medjan taż-żmien ta' segwitu għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin kien ta' 69.0 xahar, huma ppreżentati f'Tabella 8. Il-benefiċċju li jffavorixxi Rvd kien osservat irrispettivament mill-eliġibbiltà għat-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Tabella 8. Sommarju tad-dejta tal-effikaċja globali

	Trattament inizjali	
	RVd (ċikli ta' 3 ġimghat × 8) (N = 263)	Rd (ċikli ta' 4 ġimghat × 6) (N = 260)
PFS evalwata mill-IRAC (xhur)		
Žmien PFS medjan ^a , xhur (95% CI) ^b	41.7 (33.1, 51.5)	29.7 (24.2, 37.8)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d	0.76 (0.62, 0.94); 0.010	
Sopravivenza globali (xhur)		
Žmien OS medjan ^a , xhur (95% CI) ^b	89.1 (76.1, NE)	67.2 (58.4, 90.8)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d	0.72 (0.56, 0.94); 0.013	
Rispons – n (%)		
Rispons globali: CR, VGPR, jew PR	199 (75.7)	170 (65.4)
≥ VGPR	153 (58.2)	83 (31.9)
Segwitu (xhur)		
Medjan ^e (min, mass): il-pazjenti kollha	61.6 (0.2, 99.4)	59.4 (0.4, 99.1)

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; mass = massimu; min = minimu; NE = ma tistax issir stima; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni.

^a Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

^b Two-sided 95% CI madwar iż-żmien medjan.

^c Ibbażat fuq il-mudell mhux stratifikat ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-fergħat tat-trattament (RVd:Rd).

^d Il-valur p hu bbażat fuq log-rank test mhux stratifikat.

^e Is-segwitu medjan kien ikkalkulat mid-data tal-għażla b'mod każwali.

Data sa meta ngabret id-dejta = 01 ta' Diċ 2016.

Ir-riżultati aġġornati tal-OS, bl-użu tad-data sa meta ngabret id-dejta tal-01 ta' Mejju 2018 (segwitu medjan ta' 84.2 xhur għal individwi li baqgħu haġġin) ikompli juru vantaġġ fl-OS li jiffavorixxi lil RVd: HR = 0.73 (95% CI 0.57, 0.94; p = 0.014). Il-proporzjon ta' individwi haġġin wara 7 snin kien ta' 54.7% fil-fergħa ta' RVd, kontra 44.7% fil-fergħa ta' Rd.

Lenalidomide flimkien ma' dexamethasone f'pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant taċ-ċelluli staminali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide giet evalwata fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, miftuħ, bi tliet partijiet (MM-020) ta' pazjenti li kellhom mill-inqas 65 sena jew aktar jew, jekk kellhom inqas minn 65 sena, ma kinux kandidati għal trapjant ta' ċelluli staminali minhabba li rrifjutaw li jsirihom trapjant ta' ċelluli staminali, mhijiex disponibbli għall-pazjent minhabba l-ispejjeż jew minhabba xi raġuni oħra. L-istudju (MM-020) qabbel lenalidomide u dexamethasone (Rd) mogħtija għal 2 tulijiet differenti ta' żmien (i.e., sal-marda progressiva [il-parti tal-istudju dwar Rd] jew għal sa tmintax-il ċiklu ta' 28 jum [72 ġimgha, il-parti tal-istudju dwar Rd18]) ma' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) għal massimu ta' tnaix-il ċiklu ta' 42 jum (72 ġimgha). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) għal 1 mit-3 partijiet tal-istudju dwar it-trattament. Il-pazjenti ġew stratifikati fl-għażla b'mod każwali skont l-età (≤ 75 kontra > 75 sena), stadju (Stadji ISS I u II kontra Stadju III), u l-pajjiż.

Il-pazjenti fil-partijiet tal-istudju dwar Rd u Rd18 hadu lenalidomide 25 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ta' 28 jum skont il-parti tal-istudju tal-protokoll. Dexamethasone 40 mg ġie ddożat darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Id-doża tal-bidu u l-kors għal Rd u Rd18 ġew aġġustati skont l-età u l-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li kellhom > 75 sena rċievew doża ta' dexamethasone 20 mg darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti kollha rċievew antikoagulazzjoni profilattika (eparina b'piż molekulari baxx, warfarina, eparina, doża baxxa ta' acetylsalicylic acid) matul l-istudju.

Ir-riżultat aħħari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollox, 1,623 pazjent ġew irreġistrati fl-istudju, b'535 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd, 541 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd18 u 547 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal MPT.

Id-demografika u karatteristiċi fil-linja bażi relatati mal-marda tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet tal-istudju kollha. B' mod ġenerali, individwi fl-istudju kellhom marda fi stat avanzat: mill-popolazzjoni totali fl-istudju, 41% kellhom ISS fi stadju III, 9% kellhom insuffiċjenza severa tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina [CLcr] ta' < 30 mL/min). Il-medjan tal-età kien 73 sena fit-3 partijiet tal-istudju.

F' analiżi aġġornata ta' PFS, PFS2 u OS bl-użu ta' data tal-għeluq tat-3 ta' Marzu 2014, fejn il-medjan ta' żmien ta' segwitu għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin kien ta' 45.5 xahar, ir-riżultati tal-istudju huma pprezentati f' Tabella 9:

Tabella 9. Sommarju tad-dejta globali dwar l-effikaċja

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS evalwat mill-Investigatur - (xhur)			
Medjan ^a żmien PFS, xhur (95% CI) ^b	26.0 (20.7, 29.7)	21.0 (19.7, 22.4)	21.9 (19.8, 23.9)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d			
Rd vs MPT	0.69 (0.59, 0.80); < 0.001		
Rd vs Rd18	0.71 (0.61, 0.83); < 0.001		
Rd18 vs MPT	0.99 (0.86, 1.14); 0.866		
Sopravivenza globali (xhur)			
Medjan ^a żmien OS, xhur (95% CI) ^b	42.9 (38.1, 47.4)	40.0 (36.2, 44.2)	35.0 (30.4, 37.8)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.74 (0.63, 0.86); < 0.001		
Rd vs Rd18	0.92 (0.78, 1.08); 0.316		
Rd18 vs MPT	0.80 (0.69, 0.93); 0.004		
PFS2^c – (xhur)			
Medjan ^a żmien PFS2, xhur (95% CI) ^b	58.9 (56.0, NE)	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.75 (0.62, 0.90); 0.002		
Rd vs Rd18	0.91 (0.75, 1.09); 0.305		
Rd18 vs MPT	0.83 (0.69, 0.99); 0.034		
Segwitu (xhur)			
Medjan ^f (min, max): il-pazjenti kollha	40.8 (0.0, 65.9)	40.1 (0.4, 65.7)	38.7 (0.0, 64.2)
Rispons għal majeloma^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)
Rispons totali: CR, VGPR, jew PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)
Tul tar-rispons (xhur)			
Medjan ^a (95% CI) ^h	35.0 (27.9, 43.4)	22.1 (20.3, 24.0)	22.3 (20.2, 24.9)

AMT = terapija kontra l-majeloma; CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons shih; d = doża baxxa ta' dexamethasone; HR = proporzjon ta' periklu; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC (Independent Response Adjudication Committee) = Kumitat ta' Aġġudikazzjoni Indipendenti dwar ir-Rispons; M = melphalan; max = massimu; min = minimu; NE = mhux estimabbli; OS = sopravivenza globali; P = prednisone; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; PR = rispons parzjali; R = lenalidomide; Rd = Rd mogħti sad-dokumentazzjoni ta' marda progressiva; Rd18 = Rd mogħti għal ≤ 18-il ċiklu; SE = żball standard; T = thalidomide; VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna; vs = kontra.

^a Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

^b Il-95% CI madwar il-medjan.

^c Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar it-ttrattament.

^d Il-valur p hu bbażat fuq it-test log-rank mhux stratifikat tad-differenzi fil-kurva ta' Kaplan-Meier bejn il-partijiet tal-istudju indikati dwar it-ttrattament.

^e Punt aħhari esploratorju (PFS2)

^f Il-medjan hu l-istatistika univarjata mingħajr aġġustament għaċ-ċensura.

^g L-aħjar evalwazzjoni ta' rispons aġġudikat matul il-fażi ta' trattament tal-studju (għad-definizzjonijiet ta' kull kategorija ta' rispons, Data tal-għeluq għad-dejta = 24 ta' Mejju, 2013).

^h dejta nqagħtet 24 ta' Mejju, 2013

Lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone segwit minn terapija ta' manteniment f'pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapjant

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi 3 partijiet (MM-015), ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar u kellhom kreatinina fis-serum ta' < 2.5 mg/dL. L-istudju qabel lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone (MPR) bi jew mingħajr terapija ta' manteniment b'lenalidomide sal-progressjoni tal-marda, ma' dik ta' melphalan u prednisone għal massimu ta' 9 ċikli. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 għal waħda minn 3 partijiet tal-istudju dwar it-trattament. Il-pazjenti ġew stratifikati fl-għażla b'mod każwali skont l-età (≤ 75 vs. > 75 sena) u l-istadju (Stadji I u II vs. stadju III).

Dan l-istudju investiga l-użu ta' terapija kombinata ta' MPR (melphalan 0.18 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum; prednisone 2 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum; u lenalidomide mill-ħalq 10 mg/jum f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum) għal terapija ta' induzzjoni, għal sa 9 ċikli. Pazjenti li temmew 9 ċikli, jew li ma setgħux itemmu 9 ċikli minħabba intolleranza, komplew bit-terapija ta' manteniment u bdew b'lenalidomide 10 mg mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum sal-progressjoni tal-marda.

Ir-riżultat aħhari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollox, 459 pazjent ġew irregistrati fl-istudju, b'152 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal MPR+R, 153 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal MPR+p u 154 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal MPp+p. Il-karatteristiċi tad-demografika u tal-linja bażi assoċjata ma' mard tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet kollha tal-istudju; b'mod sinifikanti, madwar 50% tal-pazjenti rregistrati f'kull parti tal-istudju kellhom il-karatteristiċi li ġejjin; ISS ta' Fażi III, u tneħħija tal-kreatinina ta' < 60 mL/min. Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena fil-parti tal-istudju dwar MPR+R u MPR+p, u 72 sena fil-parti tal-istudju dwar MPp+p.

F'analizi ta' PFS, PFS2, OS billi ntużat id-data tal-għeluq ta' April 2013 fejn il-medjan ta' żmien ta' segwitu għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin kien ta' 62.4 xhur, ir-riżultati tal-istudju huma ppreżentati f'Tabella 10.

Tabella 10. Sommarju tad-dejta globali dwar l-effikaċja

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS evalwata mill- Investigatur - (xhur)			
Medjan ^a żmien PFS, xhur (95% CI)	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.37 (0.27, 0.50); < 0.001		
MPR+R vs MPR+p	0.47 (0.35, 0.65); < 0.001		
MPR+p vs MPp +p	0.78 (0.60, 1.01); 0.059		
PFS2 – (xhur)^q			
Medjan ^a żmien PFS2, xhur (95% CI)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.70 (0.54, 0.92); 0.009		
MPR+R vs MPR+p	0.77 (0.59, 1.02); 0.065		
MPR+p vs MPp +p	0.92 (0.71, 1.19); 0.051		

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Sopravivenza globali (xhur)			
Medjan ^a żmien OS, xhur (95% CI)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.95 (0.70, 1.29); 0.736		
MPR+R vs MPR+p	0.88 (0.65, 1.20); 0.43		
MPR+p vs MPp +p	1.07 (0.79, 1.45); 0.67		
Segwitu (xhur)			
Medjan (min, max): il-pazjenti kollha	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
Rispons għal Majeloma Evalwat mill-Investigatur n (%)			
CR	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
PR	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48.7)
Marda Stabbli (SD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
Rispons Ma Setax Jiġi Evalwat (NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
Tul ta' Rispons Evalwat mill-Investigatur (CR+PR) □(xhur)			
Medjan ^a (95% CI)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons shih; HR = Proporzjoni ta' Periklu; M = melphalan; NE = mhux estimabbli; OS = sopravivenza globali; p = placebo; P = prednisone;

PD = marda progressiva; PR = rispons parzjali; R = lenalidomide; SD = marda stabbli; VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna.

^a Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

[□] PFS2 (punt ahħari esploratorju) ġie definit għall-pazjenti kollha (ITT) bħala ż-żmien mill-ghażla b'mod każwali sal-bidu tat-3et linja ta' terapja kontra l-majeloma (AMT) jew mewt għall-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali

Studji ta' sapport għal majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba

Studju ta' fażi 3 (ECOG E4A03), miftuħ, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku, sar fuq 445 pazjenti li kienu ddijanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla; 222 pazjent intgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-partecipanti rċiew lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, u 223 ntgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-partecipanti rċiew lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju biex jirċiew lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone, irċiew lenalidomide 25 mg/jum, jiem 1 sa 21 kull 28 jum flimkien ma' dexamethasone 40 mg/jum f'jiem 1 sa 4, 9 sa 12, u 17 sa 20 kull 28 jum għall-ewwel erba' ċikli. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju biex jirċiew lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, irċiew lenalidomide 25 mg/jum, jiem 1 sa 21 kull 28 jum flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone 40 mg/jum f'jiem 1, 8, 15, u 22 kull 28 jum. Fil-grupp li rċiew lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, 20 pazjent (9.1%) kellhom mill-inqas interruzzjoni waħda tad-doża meta mqabbla ma' 65 pazjent (29.3%) fil-parti tal-istudju li fih il-pazjenti rċiew lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone.

F'analizi *post-hoc*, ġiet osservata mortalità iktar baxxa fil-parti tal-istudju fejn il-pazjenti ngħataw lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, 6.8% (15/220), meta mqabbla mal-parti tal-istudju fejn il-pazjenti ngħataw lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone, 19.3% (43/223), fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba, b'follow-up medjan ta' sa 72.3 ġimgha.

Madankollu, b'segwitu itwal, id-differenza fis-sopravivenza globali favur lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, għandha tendenza li tonqos.

Majeloma multipla b' mill-inqas terapija wahda fil-passat

L-effikaċġa u s-sigurtà ta' lenalidomide kienu evalwati f'żewġ studji ta' fażi 3, multicentriku, li fih il-pazjenti ntagħżlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo, ikkontrollati bi grupp parallell (MM-009 u MM-010) b'terapija ta' lenalidomide flimkien ma' dexamethasone kontra dexamethasone waħdu f'pazjenti b'majeloma multipla, li qabel kienu kkurati. Minn 353 pazjent fl-istudji MM-009 u MM-010 li rċievew lenalidomide/dexamethasone, 45.6% kellhom 65 sena jew iżjed. Mis-704 pazjent evalwati fl-istudji MM-009 u MM-010, 44.6% kellhom 65 sena jew iżjed.

Fiz-żewġ studji, il-pazjenti fil-grupp ta' lenalidomide/dexamethasone (len/dex) ħadu 25 mg ta' lenalidomide mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 21, u kapsula li taqbel tal-plaċebo darba kuljum f'jiem 22 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/dexamethasone (plaċebo/dex) ħadu kapsula 1 tal-plaċebo f'jiem 1 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fiz-żewġ gruppi tat-trattament ħadu 40 mg ta' dexamethasone mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4, 9 sa 12, u 17 sa 20 f'kull ċiklu ta' 28 jum għall-ewwel 4 ċikli tat-terapija. Id-doża ta' dexamethasone tnaqqset għal 40 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4 f'kull ċiklu ta' 28 jum wara l-ewwel 4 ċikli tat-terapija. Fiz-żewġ studji, it-trattament kellu jitkompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Fiz-żewġ studji, aġġustamenti tad-doża kienu permessi, ibbażati fuq ir-riżultati kliniċi u tal-laboratorju.

Ir-riżultat aħħari ta' l-effikaċġa primarja fiz-żewġ studji kien iż-żmien sal-progressjoni (time to progression, TTP). B'kollox, 353 pazjenti kienu evalwati fl-istudju MM-009; 177 fil-grupp ta' len/dex u 176 fil-grupp tal-plaċebo/dex, u b'kollox, 351 pazjent kienu evalwati fi studju MM-010; 176 fil-grupp ta' len/dex u 175 fil-grupp tal-plaċebo/dex.

Fiz-żewġ studji, il-linja bażi demografika u l-karatteristiċi relatati mal-marda kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' len/dex u tal-plaċebo/dex. Iż-żewġ popolazzjonijiet ta' pazjenti kellhom medjan ta' età ta' 63 sena, bi proporzjon komparabbli bejn l-irġiel u n-nisa. L-istat tal-prestazzjoni ta' l-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi, kif kien ukoll in-numru u t-tip ta' terapiji ta' qabel.

L-analiżi interim ippjanata minn qabel taż-żewġ studji wrew li len/dex kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti ($p < 0.00001$) meta mqabbel ma' dexamethasone waħdu, għar-riżultat aħħari ta' l-effikaċġa primarja, TTP (il-medjan tat-tul ta' segwitu kien ta' 98.0 ġimgħa). Ir-rati ta' rispons sħiħ u rispons totali fil-parti ta' l-istudju ta' len/dex kienu wkoll oġhla b'mod sinifikanti mill-parti ta' l-istudju ta' plaċebo/dex fiz-żewġ studji. Ir-riżultati ta' dawn l-analiżi sussegwentement wasslu għal *unblinding* fiz-żewġ studji, biex jagħmilha possibbli li l-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/dex li jirċievu t-trattament bil-kombinazzjoni b'len/dex.

Twettqet analiżi estiża dwar l-effikaċġa tas-segwitu b'segwitu medjan ta' 130.7 ġimgħat.

Tabella 11 turi fil-qosor ir-riżultati tal-analiżi dwar l-effikaċġa ta' segwitu – studji miġbura MM-009 u MM-010.

F'din l-analiżi ta' segwitu estiża tal-istudji miġbura, it-TTP medjan kien ta' 60.1 ġimgħat (95% CI: 44.3, 73.1) f'pazjenti kkurati b' len/dex (N = 353) kontra 20.1 ġimgħat (95% CI: 17.7, 20.3) f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dex (N = 351). Il-medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 48.1 ġimgħat (95% CI: 36.4, 62.1) f'pazjenti kkurati b'len/dex kontra 20.0 ġimgħa (95% CI: 16.1, 20.1) f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dex. Il-medjan tat-tul ta' żmien tat-trattament kien ta' 44.0 ġimgħa (minimu: 0.1, massimu: 254.9) għal len/dex u 23.1 ġimgħat (minimu: 0.3, massimu: 238.1) għal plaċebo/dex. Ir-rati ta' rispons sħiħ (CR), rispons parzjali (PR) u rispons totali (CR+PR) fil-parti ta' l-istudju ta' len/dex jibqgħu oġhla b'mod sinifikanti minn dawk fil-parti ta' l-istudju ta' plaċebo/dex fiz-żewġ studji. Il-medjan tas-sopravivenza totali fl-analiżi ta' segwitu estiża tal-istudji miġbura hi ta' 164.3 ġimgħat (95% CI: 145.1, 192.6) f'pazjenti kkurati b'len/dex kontra 136.4 ġimgħat (95% CI: 113.1, 161.7) f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dex. Minkejja l-fatt li 170 minn 351 pazjent li kienu magħżula b'mod każwali għall-plaċebo/dex, irċievew lenalidomide wara l-progressjoni tal-marda jew wara li l-istudji kienu *unblinded*, l-analiżi miġbura ta' sopravivenza totali wriet vantaġġ tas-sopravivenza li kien statistikament sinifikanti għal len/dex meta mqabbel mat-trattament bil-plaċebo/dex (HR = 0.833, 95% CI = [0.687, 1.009], $p = 0.045$).

Tabella 11. Sommarju tar-riżultati tal-analizi ta' l-effikaċja sad-data ta' skadenza għal segwitu estiz — studji miġbura MM-009 u MM-010 (dati ta' skadenza 23 ta' Lulju 2008, u 2 ta' Marzu 2008, rispettivament)

Riżultat Ahhari	len/dex (N = 353)	placebo/dex(N = 351)	
Żmien għall-avveniment			HR [95% CI], valur p a
Żmien sal-progressjoni Medjan [95% CI], ġimġhat	60.1 [44.3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0.350 [0.287, 0.426], p < 0.001
Sopravivenza mingħajr progressjoni Medjan [95% CI], ġimġhat	48.1 [36.4, 62.1]	20.0 [16.1, 20.1]	0.393 [0.326, 0.473], p < 0.001
Sopravivenza totali Medjan [95% CI], ġimġhat Rata ta' sopravivenza totali wara sena	164.3 [145.1, 192.6] 82%	136.4 [113.1, 161.7] 75%	0.833 [0.687, 1.009], p = 0.045
Rata ta' rispons			Proporzjon tal-odds [95% CI], valur p b
Rispons totali [n, %] Rispons sħiħ [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: Two-tailed log rank test li qabbel il-kurvi ta' sopravivenza bejn il-gruppi ta' trattament.

b: Two-tailed continuity-corrected chi-square test.

Sindromi majelodisplastici

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide ġew evalwati f'pazjenti b'anemija li tiddependi fuq it-trasfużjoni minhabba sindromi majelodisplastici b'riskju baxx jew intermedju-1 assoċjati ma' anormalità ċitogenika ta' thassir ta' 5q, bi jew mingħajr anormalitajiet ċitogeniċi addizzjonali, f'żewġ studji ewlenin: studju ta' fażi 3, multiċentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, li kien fih 3 partijiet, dwar żewġ dozi orali ta' lenalidomide (10 mg u 5 mg) kontra placebo (MDS-004); u studju ta' fażi 2, multiċentriku, li kien fih parti waħda, open label dwar lenalidomide (10 mg) (MDS-003).

Ir-riżultati ppreżentati hawn taht jirrapprezentaw il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata studjata f'MDS-003 u MDS-004; bir-riżultati tas-sottopopolazzjoni b'Del (5q) iżolata li qed tintwera wkoll separatament.

Fi studju MDS-004, li fih 205 pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u indaqx biex jirċievu lenalidomide 10 mg, 5 mg jew placebo, l-analizi tal-effikaċja primarja kienet tikkonsisti minn paragun tar-rati ta' rispons ta' indipendenza mit-trasfużjoni tal-partijiet tal-istudju dwar dozi ta' 10 mg u 5 mg lenalidomide kontra l-parti tal-istudju dwar il-placebo (fażi double-blind minn 16 sa 52 ġimġha u open label sa total ta' 156 ġimġha). Pazjenti li ma kellhomx evidenza ta' mill-inqas rispons eritrojde żgħir wara 16-il ġimġha kellhom jitwaqqfu mill-kura. Pazjenti li kellhom evidenza ta' mill-inqas rispons eritrojde żgħir setgħu jkomplu t-terapija sakemm isseħħ rikaduta eritrojde, progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti li inizjalment irċievew placebo jew 5 mg lenalidomide u ma kisbux mill-inqas rispons żgħir eritrojde wara 16-il ġimġha ta' kura kienu permessi li jaqilbu minn placebo għal 5 mg ta' lenalidomide jew ikomplu bil-kura b'lenalidomide f'doża oġhla (5 mg sa 10 mg).

Fi Studju MDS-003, li fih 148 pazjent irċievew lenalidomide f'doża ta' 10 mg, l-analizi tal-effikaċja primarja kienet tikkonsisti minn evalwazzjoni tal-effikaċja tal-kuri b'lenalidomide biex jinkiseb titjib ematopoietiku f'individwi b'sindromi majelodisplastici b'riskju-baxx jew intermedju-1.

Tabella 12. Sommarju tar-riżultati dwar l-effikaċja – studji MDS-004 (fażi double-blind) u MDS-003, popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata Punt aħhari

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Plaċebo* N = 67	10 mg N = 148
Indipendenza mit-Trasfużjonijiet (≥ 182 jum)	38 (55.1%)	24 (34.8%)	4 (6.0%)	86 (58.1%)
Indipendenza mit-Trasfużjonijiet (≥ 56 jum)	42 (60.9%)	33 (47.8%)	5 (7.5%)	97 (65.5%)
Žmien Medjan għal Indipendenza mit-Trasfużjonijiet (ġimgħat)	4.6	4.1	0.3	4.1
Medjan ta' Tul ta' Žmien ta' Indipendenza mit-Trasfużjonijiet	NR [∞]	NR	NR	114.4
Medjan taż-Żieda fil-Hgb, g/dL	6.4	5.3	2.6	5.6

[†] Individwi kkurati b'lenalidomide 10 mg f'21 jum ta' ċikli ta' 28 jum

^{††} Individwi kkurati b'lenalidomide 5 mg fi 28 jum ta' ċikli ta' 28 jum

* Il-maġġoranza ta' pazjenti fuq plaċebo waqqfu l-kura double-blind minhabba nuqqas ta' effikaċja wara 16-il ġimgħa ta' kura qabel ma dahl fuq il-fażi open label

Assoċjat ma' żieda fl-Hgb ta' ≥ 1g/dL

[∞] Ma ntlahaqx (i.e. il-medjan ma ntlahaqx)

F'MDS-004, proporzjon sinifikanti akbar ta' pazjenti b'sindromi majelodisplastiki kiseb il-punt aħhari primarju ta' indipendenza mit-trasfużjoni (> 182 jum) f'lenalidomide 10 mg meta mqabbel ma' plaċebo (55.1% vs. 6.0%). Fost is-47 pazjent b'anormalità ċitogenika Del (5q) iżolata u kkurati b'lenalidomide 10 mg, 27 pazjent (57.4%) kisbu indipendenza mit-trasfużjoni b'ċelluli tad-demmi ħomor.

Iż-żmien medjan għal indipendenza mit-trasfużjoni fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide 10 mg kien ta' 4.6 ġimgħat. It-tul ta' żmien medjan ta' indipendenza mit-trasfużjoni ma ntlahaqx fl-ebda waħda mill-partijiet tal-istudju, iżda għandu jaqbeż is-sentejn għal individwi kkurati b'lenalidomide. Il-medjan taż-żieda fl-emoglobina (Hgb) mil-linja bażi fil-parti tal-istudju dwar doża ta' 10 mg kien ta' 6.4 g/dL.

Punti aħharin addizzjonali tal-istudju kienu jinkludu rispons ċitogeniku (fil-parti tal-istudju dwar doża ta' 10 mg, ġew osservati risponsi ċitogeniċi maġġuri u minuri fi 30.0% u 24.0% tal-individwi, rispettivament), evalwazzjoni ta' Kwalità tal-Ħajja Assoċjata mas-Saħħa (HRQoL) u progressjoni għal lewkimja majelode akuta. Ir-riżultati tar-rispons ċitogeniku u HRQoL kienu konsistenti mar-riżultati tal-punt aħhari primarju u favur il-kura b'lenalidomide meta mqabbla mal-plaċebo.

F'MDS-003, proporzjon kbir ta' pazjenti b'sindromi majelodisplastiki kisbu indipendenza mit-trasfużjoni (> 182 jum) fuq lenalidomide 10 mg (58.1%). Il-medjan taż-żmien għal indipendenza mit-trasfużjoni kien ta' 4.1 ġimgħat. Il-medjan tat-tul ta' żmien għal indipendenza mit-trasfużjoni kien ta' 114.4 ġimgħat. Il-medjan taż-żieda fl-emoglobina (Hgb) kien ta' 5.6 g/dL. Risponsi ċitogeniċi maġġuri u minuri ġew osservati f'40.9% u 30.7% tal-individwi, rispettivament.

Proporzjon kbir ta' individwi li rreġistraw f'MDS-003 (72.9%) u MDS-004 (52.7%) irċievew mediċini li jstimulaw l-erythropoiesis fil-passat.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide ġew evalwati f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle fi studju ta' fażi 2, multiċentriku, li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, kontra mediċina waħda tal-għażla tal-investigatur, f'pazjenti li kienu refrattarji għall-aħħar kors tagħhom jew li kienu rkadew minn darba sa tliet darbiet (studju MCL-002).

Pazjenti li kellhom mill-inqas 18-il sena b'limfoma taċ-ċelluli mantle li kienet ippruvata b'mod istoloġiku u mard li seta jitkejjel permezz ta' CT, ġew irreġistrati. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċievew kura adegwata fil-passat b'mill-inqas kors wiehed fil-passat ta' kimoterapija kombinata.

Barra minn hekk, il-pazjenti kellhom ikunu ineligibbli għal kimoterapija intensiva u/jew trapjant fil-hin tal-inklużjoni fl-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal lenalidomide jew għall-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Il-kura magħzula mill-investigatur intgħażlet qabel l-għażla b'mod każwali u kienet tikkonsisti f'monoterapija jew bi chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine, jew b'gemcitabine.

Lenalidomide ngħata mill-ħalq 25 mg darba kuljum għall-ewwel 21 jum (D1 sa D21) ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum sal-progressjoni jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti b'insuffiċjenza moderata tal-kliewi kellhom jirċievu doża tal-bidu aktar baxxa ta' lenalidomide 10 mg kuljum fl-istess skeda.

Il-linja bażi demografika kienet komparabbli bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Iż-żewġ popolazzjonijiet ta' pazjenti kellhom medjan ta' età ta' 68.5 sena, bi proporzjon komparabbli bejn l-irġiel u n-nisa. L-istat tal-prestazzjoni ECOG kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi, kif kien in-numru ta' terapiji fil-passat.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja fi studju MCL-002 kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Kkurata (ITT) gew evalwati mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (Independent Review Committee, IRC), u huma pprezentati fit-tabella hawn taħt.

Tabella 13. Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja – studju MCL-002, popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata

	Parti tal-istudju dwar lenalidomide N = 170	Parti tal-istudju dwar il-kontroll N = 84
PFS		
PFS, medjana^a [95% CI]^b (gimghat)	37.6 [24.0, 52.6]	22.7 [15.9, 30.1]
HR sekwenzjali [95% CI]^c	0.61 [0.44, 0.84]	
Log-rank test sekwenzjali, valur	0.004	
Rispons^a, n (%) Rispons shiħ (CR)	8 (4.7)	0 (0.0)
Rispons parzjali (PR)	60 (35.3)	9 (10.7)
Marda stabbli (SD) ^b	50 (29.4)	44 (52.4)
Marda progressiva (PD)	34 (20.0)	26 (31.0)
Ma twettaqx/Nieqes	18 (10.6)	5 (6.0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c valur p ^e	68 (40.0) [32.58, 47.78]	9 (10.7) ^d [5.02, 19.37]
	< 0.001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c valur p ^e	8 (4.7) [2.05, 9.06]	0 (0.0) [95.70, 100.00]
	0.043	
Tul tar-Rispons, medjan^a [95% CI] (gimghat)	69.6 [41.1, 86.7]	45.1 [36.3, 80.9]
Sopravivenza Totali		
HR [95% CI]^c	0.89 [0.62, 1.28]	
Log-rank test, valur p	0.520	

CI = intervall ta' kunfidenza; CRR = rata ta' rispons komplet; CR = rispons komplet; CRu = rispons komplet mhux ikkonfermat; DMC = Data Monitoring Committee (Kumitat ta' Monitoraġġ); ITT = intenzjoni li jiġu kkurati; HR = proporzjon ta' periklu; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Indiċi Pronjostiku Internazzjonali ta' Limfoma taċ-ċelluli mantle; NA = mhux applikabbli; ORR = rata ta' rispons globali; PD = marda progressiva; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; PR = reazzjoni parzjali; SCT = trapjant ta' ċellulistaminali; SD = marda stabbli; SE = żball standard.

^a Il-medjan kien ibbażat fuq l-istima KM.

^b Il-medda giet ikkalkulata bħala 95% CIs madwar iż-żmien medjan ta' sopravivenza.

^c Il-medja u l-medjan huma l-istatistiċi univarjati mingħajr aġġustament għaċ-ċensura.

^d Il-varjabbli tal-istratifikkazzjoni kienu jinkludu iż-żmien mid-dijanjsi sal-ewwel doża (< 3 snin u ≥ 3 snin), iż-żmien mill-aħhar terapija qabel kontra limfoma sistemika sal-ewwel doża (< 6 xhur u ≥ 6 xhur), SCT fil-passat (iva jew le), u MIPI fil-linja bażi (baxx, intermedju, u ta' riskju għoli).

° It-test sekwenzjali kien ibbażat fuq medja ppizata ta' statistika ta' log-rank test bl-użu tal-log-rank test mhux stratifikat għaż-żieda fid-daqs tal-kampjun u l-log-rank test mhux stratifikat tal-analiżi primarja. Il-piżijiet huma bbażati fuq avvenimenti osservati fiż-żmien li fih saret it-tielet laqgħa tad-DMC u bbażati fuq id-differenza bejn l-avvenimenti osservati u dawk mistennija meta saret l-analiżi primarja. L-HR sekwenzjali assoċjat u l-95% CI korrispondenti huma ppreżentati.

Fi studju MCL-002 fil-popolazzjoni ITT, kien hemm żieda globali apparenti fl-imwiet fi żmien 20 ġimgħa fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide 22/170 (13%) kontra 6/84 (7%) fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. F'pazjenti li kellhom ammont għoli ta' tumur, il-figuri korrispondenti kienu 16/81 (20%) u 2/28 (7%) (ara sezzjoni 4.4).

Limfoma follikulari

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab kontra rituximab flimkien ma' placebo kienu evalwati f'pazjenti b'iNHL inkluż FL li tirkadi/refrattarja fi studju kkontrollat, double-blind, fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku ta' Fazi 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Total ta' 358 pazjent li kellhom mill-inqas 18-il sena b'MZL ikkonfermata istoloġikament jew FL ta' Grad 1, 2 jew 3a (CD20+ skont flow cytometry jew l-istokimika) kif ivvalutata mill-investigatur jew patologist lokali ġew magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1. L-individwi qabel kienu ġew ikkurati b'mill-inqas trattament waħda ta' kimoterapija, immunoterapija jew kimoimmunoterapija sistemika preċedenti.

Lenalidomide inġhata mill-ħalq 20 mg darba kuljum għall-ewwel 21 jum ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal 12-il ċiklu jew sa ma sehhet tossiċità inaċċettabbli. Id-doża ta' rituximab kienet 375 mg/m² kull ġimgħa f'Ċiklu 1 (Jiem 1, 8, 15, 22) u f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum minn ċikli 2 sa 5. Il-kalkoli kollha tad-dożagġ għal rituximab kienu bbażati fuq l-erja tas-superfície tal-ġisem tal-pazjent (BSA, body surface area), bl-użu tal-piż attwali tal-pazjent.

Il-karatteristiċi demografiċi u dawk tal-linja bażi relatati mal-marda kienu simili fiż-2 gruppi ta' trattament.

L-objettiv primarju tal-istudju kien li titqabbel l-effikaċja ta' lenalidomide kkombinat ma' rituximab ma' rituximab flimkien ma' placebo f'individwi b'FL ta' Grad 1, 2 jew 3a jew MZL rikaduti/refrattorji. Id-determinazzjoni tal-effikaċja kienet ibbażata fuq PFS bħala r-riżultat aħħari primarju, kif ivvalutat mill-IRC bl-użu tal-kriterji tal-2007 tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG) iżda mingħajr tomografija ta' emissjonijiet ta' pozitroni (positron emission tomography, PET).

L-objettivi sekondarji tal-istudju kienu biex titqabbel is-sigurtà ta' lenalidomide kkombinat ma' rituximab kontra rituximab flimkien ma' placebo. Objettivi sekondarji oħra kienu li titqabbel l-effikaċja ta' rituximab flimkien ma' lenalidomide kontra rituximab flimkien ma' placebo bl-użu tal-parametri l-oħra tal-effikaċja li ġejjin:

Ir-Rata tar-rispons totali (ORR, overall response rate), ir-rata ta' CR, u t-tul ta' żmien tar-rispons (DoR, duration of response) skont l-IWG 2007 mingħajr PET u OS.

Riżultati mill-popolazzjoni ġenerali inkluż FL u MZL urew li f'segwitu medjan ta' 28.3 xhur, l-istudju laħaq il-punt aħħari primarju tal-PFS tiegħu bi proporzjon ta' periklu (HR) (95% intervall ta' kunfidenza [CI]) ta' 0.45 (0.33, 0.61) valur-p < 0.0001. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-popolazzjoni tal-limfoma follikulari huma ppreżentati fit-Tabella 14.

Tabella 14. Sommarju tad-data dwar l-effikaċja ta' limfoma follikulari – Studju CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomide u Rituximab (N = 147)	Placebo u Rituximab (N = 148)
Is-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) (Regoli ta' Ċensura tal-EMA)		
PFS medjan ^a (95% CI) (xhur)	39.4 (25.1, NE)	13.8 (11.2, 16.0)
HR [95% CI]	0.40 (0.29, 0.55) ^b	
valur-p	< 0.0001 ^c	
Ir-Rispons għall-obiettivi^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI ^f	118 (80.3) (72.9, 86.4)	82 (55.4) (47.0, 63.6)
Ir-Rispons komplet^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI ^f	51 (34.7) (27.0, 43.0)	29 (19.6) (13.5, 26.9)
Tul tar-rispons^d (medjan) (xhur) 95% CI ^a	36.6 (24.9, NE)	15.5 (11.2, 25.0)
Sopravivenza Globali^{d,e} (OS)		
Ir-Rata OS wara sentejn %	139 (94.8) (89.5, 97.5)	127 (85.8) (78.5, 90.7)
HR [95% CI]	0.45 (0.22, 0.92) ^b	
Segwitu		
Tul ta' żmien medjan ta' segwitu (minimu, massimu) (xhur)	29.2 (0.5, 50.9)	27.9 (0.6, 50.9)

^a Stima tal-medjan minn analiżi Kaplan-Meier

^b Il-proporzjon tal-periklu u l-intervall ta' kunfidenza tiegħu kienu stmati mill-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

^c Valur-p mit-test log-rank

^d Punti tat-tmiem esploratorji u sekondarji mhumiex α -controlled

^e B' follow up medjan ta' 28.6 xhur, kien hemm 11-il mewta fil-Grupp R² u 24 mewta fil-Grupp ta' Kontroll.

^f Intervall ta' kunfidenza eżatt għal distribuzzjoni binomjali.

Limfoma follikulari għal pazjenti refrattarji għal Rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Total ta' 232 pazjent li kellhom mill-inqas 18-il sena b'FL ikkonfermata istoloġikament (Grad 1, 2, 3a jew MZL), kif ivvalutata mill-investigatur jew il-patoloġista lokali, ġew irreġistrati fil-perjodu inizzjali tat-ttrattament bi 12-il ċiklu ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab. Individwi li kisbu CR/CRu, PR, jew SD sal-aħħar tal-perjodu tat-ttrattament ta' induzzjoni kienu magħzula b'mod każwali biex jidhlu fil-perjodu tat-ttrattament ta' manutenzjoni. L-individwi kollha rreġistrati kienu ġew ikkurati qabel b'mill-inqas trattament sistematiku wieħed preċedenti kontra l-limfoma. B'kuntrast għall-istudju NHL-007, l-istudju NHL-008 kien jinkludi, pazjenti li kienu refrattorji għal rituximab (l-ebda rispons jew irkadew fi żmien 6 xhur tat-ttrattament b'rituximab jew li kienu refrattorji b'mod doppju għal rituximab u l-kimoterapija).

Matul il-perjodu tat-trattament ta' induzzjoni, lenalidomide 20 mg ġie mogħti f'Jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il ċiklu jew sakemm isseħħ tossiċità li mhix aċċettabbli, jew l-irtirar tal-kunsens jew progressjoni tal-marda. Id-doża ta' rituximab kienet 375 mg/m² kull ġimgħa f'Ċiklu 1 (Jiem 1, 8, 15, u 22) u f'Jum 1 ta' ċiklu iva u ieħor le ta' 28 jum (ċikli 3, 5, 7, 9, u 11) sa massimu ta' 12-il ċiklu tat-trattament. Il-kalkoli kollha tad-dożaġġ għal rituximab kienu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA) u l-piż attwali.

Id-dejta pprezentata hija bbażata fuq analiżi interim b'fokus fuq il-perjodu tat-trattament ta' induzzjoni fil-parti singola tal-istudju. Id-determinazzjonijiet tal-effikaċja huma bbażati fuq ORR skont l-aħjar rispons bħala r-riżultat aħhari primarju, bl-użu ta' modifika tal-Kriterji tar-Rispons tal-1999 tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWGRC). L-objettiv sekondarju kien biex jiġu evalwati parametri oħra tal-effikaċja, bħal DoR.

Tabella 15. Sommarju tad-dejta globali tal-effikaċja (II-Perjodu tat-Trattament ta' Induzzjoni) - Studju CC-5013-NHL-008

	L-Individwi Kollha			Individwi b'FL		
	Total N=187 ^a	Refrattarji għal Rituximab: Iva N=77	Refrattarji għal Rituximab: Le N=110	Total N=148	Refrattarji għal Rituximab: Iva N=60	Refrattarji għal Rituximab: Le 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)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42.2)	27 (35.1)	52 (47.7)	62 (41.9)	20 (33.3)	42 (48.3)
Numru ta' Individwi b'Rispons	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% ta' Individwi b'DoR^b ≥ 6 xhur (95% CI)^c	93.0 (85.1, 96.8)	90.4 (73.0, 96.8)	94.5 (83.9, 98.2)	94.3 (85.5, 97.9)	96.0 (74.8, 99.4)	93.5 (81.0, 97.9)
% ta' Individwi b'DoR^b ≥ 12-il xahar (95% CI)^c	79.1 (67.4, 87.0)	73.3 (51.2, 86.6)	82.4 (67.5, 90.9)	79.5 (65.5, 88.3)	73.9 (43.0, 89.8)	81.7 (64.8, 91.0)

CI = intervall ta' kunfidenza; DOR = it-tul ta' żmien tar-rispons; FL = limfoma follikulari

^a Il-Popolazzjoni tal-Analiżi Primarja għal dan l-istudju hija l-popolazzjoni li tista' tiġi evalwata għall-effikaċja tal-induzzjoni (IEE, induction efficacy evaluable)

^b It-tul ta' żmien tar-rispons huwa definit bħala ż-żmien (xhur) mir-rispons inizjali (mill-inqas PR) sal-progressjoni tal-marda jew il-mewt dokumentati, skont liema tiġi l-ewwel.

^c Statistiċi miksuba mill-metodu Kaplan-Meier. 95% CI huwa bbażat fuq il-formula Greenwood.

Noti: L-analiżi titwettaq biss f'individwi li kisbu PR jew aħjar wara d-data tal-ewwel doża ta' terapija ta' induzzjoni u qabel kwalunkwe trattament tal-Perjodu ta' Manutenzjoni u kwalunkwe terapija kontra l-limfoma sussegwenti fil-Perjodu ta' Trattament ta' Induzzjoni. Il-perċentawli hija bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti li rrispondew.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini (EMA) tat eżenzjoni marbuta ma' prodott speċifiku għal lenalidomide li tapplika għal kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għall-kundizzjonijiet ta' neoplażmi ta' ċelluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Lenalidomide għandu atomu asimmetriku tal-karbonju u għalhekk jista' jeżisti bħala l-forom attivi b'mod ottiku S(-) u R(+). Lenalidomide hu prodott bħala tahlita raċemika. Lenalidomide ġeneralment jinħall iktar f'solventi organiċi, iżda juri l-ikbar solubilità f'soluzzjoni li tinnewtralizza ta' 0.1N HCl.

Assorbiment

Lenalidomide jiġi assorbit malajr wara l-għoti mill-ħalq f'voluntiera b'saħħithom, f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jsehhu bejn nofs siegħa u sagħtejn wara d-doża. Fil-pazjenti, kif ukoll f'voluntiera b'saħħithom, il-koncentrazzjoni massima (C_{max}) u ż-żona taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-ħin (*area under the concentration time curve* - AUC) jiżdedu proporzjonalment ma' ziedet fid-doża. Dożaġġ multiplu ma jikkawżax akkumulazzjoni notevoli tal-prodott mediċinali. Fil-plażma, l-espożizzjonijiet tal-*enantiomers* S- u R- ta' lenalidomide huma madwar 56% u 44%, rispettivament.

L-għoti flimkien ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam u ammont għoli ta' kaloriji f'voluntiera b'saħħithom inaqqas il-grad ta' assorbiment, li jirriżulta fi tnaqqis ta' madwar 20% fiż-żona taħt il-kurva konċentrazzjoni-ħin (AUC) u tnaqqis ta' 50% tas- C_{max} fil-plażma. Madankollu, fil-provi ewlenin ta' reġistrazzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla u sindromi majelodisplastiki fejn l-effikaċja u s-sigurtà ġew stabbiliti għal lenalidomide, il-prodott mediċinali nġhatat mingħajr ma nġhata kas tat-teħid tal-ikel. Għalhekk, lenalidomide jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li r-rata ta' assorbiment orali ta' lenalidomide hi simili fost pazjenti b'MM, MDS u MCL.

Distribuzzjoni

In vitro, it-twaħħil ta' (^{14}C)-lenalidomide mal-proteini tal-plażma kien baxx b'medja ta' twaħħil tal-proteini tal-plażma ta' 23% u 29% f'pazjenti b'majeloma multipla u voluntiera f'saħħithom rispettivament.

Lenalidomide jinsab fis-semen uman (< 0.01% tad-doża) wara l-għoti ta' 25 mg/kuljum, u l-prodott mediċinali ma jkunx jista' jiġi osservat fis-semen ta' persuna b'saħħitha 3 ijiem wara li titwaqqaf is-sustanza (ara sezzjoni 4.4).

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Riżultati minn studji dwar il-metaboliżmu uman *in vitro* jindikaw li lenalidomide ma jkunx metabolizzat mill-enzimi ta' ċitokrom P450 li tissuggerixxi li l-għoti ta' lenalidomide ma' prodotti mediċinali li jinbixxu l-enzimi ta' ċitokrom P450 x'aktarx li mhux se tirriżulta f'interazzjonijiet metabolici tal-prodott mediċinali fil-bniedem. Studji *in vitro* jindikaw li lenalidomide m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A jew UGT1A1. Għalhekk, lenalidomide mhux probabbli li se jikkawża kwalunkwe interazzjonijiet klinikament rilevanti meta jingħata flimkien ma' substrati ta' dawn l-enzimi.

Studji *in vitro* jindikaw li lenalidomide mhuwiex substrat tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein), trasportaturi ta' proteina reżistenti kontra ħafna mediċini (MRP) MRP1, MRP2, jew MRP3, trasportaturi tal-anjoni organiċi (OAT) OAT1 u OAT3, polypeptide tat-trasport ta' anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1), trasportaturi ta' katjoni organiċi (OCT) OCT1 u OCT2, multidrug u toxin extrusion protein (MATE) MATE1, u organic cation transporters novel (OCTN) OCTN1 u OCTN2.

Studji *in vitro* jindikaw li lenalidomide m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq il-human bile salt export pump (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, u OCT2.

Il-maġġoranza ta' lenalidomide jiġi eliminat b'eliminazzjoni urinarja. Il-kontribut tal-eliminazzjoni renali għat-tneħħija totali f'pazjenti b'funzjoni renali normali kienet ta' 90%, b'4% ta' lenalidomide li jitneħħa fl-ippurġar.

Lenalidomide ma tantx jiġi mmetabolizzat għax 82% tad-doża tneħħa mill-ġisem mal-awrina bħala mediċina mhux mibdula. Hydroxy-lenalidomide u N-acetyl-lenalidomide jirrapprezentaw 4.59% u 1.83% tad-doża mneħħija, rispettivament. It-tneħħija ta' lenalidomide mill-kliewi taqbeż ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u għalhekk hi mill-inqas immixxija b'mod attiv sa ċertu punt.

Fid-doži ta' minn 5 sa 25 mg/kuljum, il-half-life fil-plażma hi ta' madwar 3 sigħat f'voluntiera f'saħħithom u tvarja minn 3 sa 5 sigħat f'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi majelodisplastici jew limfoma taċ-ċelluli mantle.

Anzjani

Ma saru l-ebda studji kliniċi ddedikati biex jevalwaw il-farmakokinetika ta' lenalidomide fl-anzjani. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti f'etajiet li kienu jvarjaw minn 39 sa 85 sena u jindikaw li l-età ma tinfluwenzax it-tneħħija ta' lenalidomide. Minhabba li pazjenti aktar anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, għandu jkun hemm kawtela fl-għażla tad-doża u jkun prudenti li wiehed jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' lenalidomide ġiet studjata f'individwi b'indeboliment tal-kliewi minhabba kundizzjonijiet mhux malinni. F'dan l-istudju, intużaw żewġ metodi biex jikklassifikaw il-funzjoni tal-kliewi: it-tneħħija tal-kreatinina fl-awrina mkejla fuq perjodu ta' 24 siegħa u t-tneħħija tal-kreatinina stmata skont il-formula Cockcroft Gault. Ir-riżultati jindikaw li hekk kif il-funzjoni renali tonqos (< 50 mL/min), it-tneħħija totali ta' lenalidomide tonqos proporzjonalment, u tirriżulta f'żieda fl-AUC. L-AUC żdiedet b'madwar 2.5, 4 u 5 darbiet f'individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi, indeboliment sever tal-kliewi, u mard tal-kliewi fl-istadju tal-aħħar, rispettivament, meta mqabbla mal-grupp li kien jikkombina individwi b'funzjoni normali tal-kliewi u individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi. Il-half-life ta' lenalidomide żdidet minn madwar 3.5 sigħat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' > 50 mL/min sa iktar minn 9 sigħat f'pazjenti b'funzjoni mnaqqsa renali ta' < 50 mL/min. Madankollu, l-indeboliment renali ma bidilx l-assorbiment orali ta' lenalidomide. Is-C_{max} kienet simili bejn pazjenti f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment renali. Madwar 30% tal-prodott mediċinali fil-ġisem tneħħa matul sessjoni waħda ta' dijaliżi li damet 4 sigħat. Aġġustamenti fid-doża rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali huma deskritti f'sezzjoni 4.2.

Indeboliment tal-fwied

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (N = 16, bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN jew AST > ULN) u tindika li indeboliment hafif tal-fwied ma jinfluwenzax it-tneħħija ta' lenalidomide. M'hemm l-ebda dejta disponibbli għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa qawwi.

Fatturi intrinżiċi oħra

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-piż tal-ġisem (33 -135 kg), is-sess tal-persuna, ir-razza u t-tip ta' tumuri malinni ematoloġiċi (MM, MDS jew MCL), m'għandhomx effett klinikament rilevanti fuq it-tneħħija ta' lenalidomide f'pazjenti adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Sar studju dwar l-iżvilupp embrijofetali fuq xadini li ngħataw lenalidomide f'doži minn 0.5 u sa 4 mg/kg/kuljum. Ir-riżultati ta' dan l-istudju jindikaw li lenalidomide iproduċa malformazzjonijiet esterni, li jinkludu *non-patent* anus u malformazzjonijiet tal-estremitàjiet ta' fuq u t'isfel (estremitàjiet milwija, qosra, malformati, imdawra hażin u/jew parti minnhom nieqsa, oligo u/jew *polydactyly*) fil-frieħ ta' xadini nisa li rievew is-sustanza attiva matul it-tqala.

Diversi effetti vixxerali (tibdil fil-kulur, *foci* homor f'organi differenti, massa żgħira bla kulur fuq il-valv atriyo-ventrikulari, bużżieqa tal-marrara żgħira, dijaframma malformata) kienu wkoll osservati f'feti singoli.

Lenalidomide għandu l-potenzjal għal tossiċità akuta; id-dożi minimi letali wara l-ghoti mill-halq kienu ta' > 2000 mg/kg/kuljum f'annimali gerriema. L-ghoti ripetut mill-halq ta' 75, 150 u 300 mg/kg/kuljum lil firien sa 26 ġimgħa, iproduċa żieda reversibbli marbuta mat-trattament fil-mineralizzazzjoni tal-pelvi u renali fit-3 dożi kollha, l-aktar fin-nisa. In-*no observed adverse effect level* (NOAEL) kien ikkunsidrat li kien inqas minn 75 mg/kg/kuljum, u hu madwar 25 darba iktar mill-espożizzjoni ta' kuljum fil-bniedem ibbażata fuq l-AUC. L-ghoti ripetut mill-halq ta' 4 u 6 mg/kg/kuljum lix-xadini sa 20 ġimgħa, iproduċa mortalità u tossiċità sinifikanti (telf notevoli tal-piż, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli homor u bojod tad-demem u fl-għadd tal-plejtlits, emorragiji multipli fl-organi, infjammazzjoni fl-apparat gastrointestinali, atrofiya tal-limfi u tal-mudullun tal-għadam). L-ghoti ripetut mill-halq ta' 1 u 2 mg/kg/kuljum lix-xadini sa sena, iproduċa tibdil reversibbli fiċ-ċellularità tal-mudullun tal-għadam, tnaqqis żgħir fil-proporzjon taċ-ċelluli majelodi/eritrojdi u *thymic atrophy*. Trażżin hafif ta' l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem kien osservat b'doża ta' 1 mg/kg/kuljum li tikkorrispondi għal madwar l-istess doża umana bbażata fuq paraguni ta' AUC.

In vitro (mutazzjoni batterjali, limfoċiti umani, limfoma fil-ġrieden, trasformazzjoni taċ-ċelluli tas-Syrian Hamster Embryo) u *in vivo* (mikronukleu tal-firien) studji dwar il-mutaġeniċità dawn il-fatturi ma żvelaw l-ebda effetti marbuta mal-medicina, la fuq livell ta' ġeni u lanqas fuq livell kromosomali. Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità b'lenalidomide.

Studji dwar it-tossiċità waqt l-iżvilupp saru qabel fil-fniek. F'dawn l-istudji, il-fniek ngħataw 3, 10 u 20 mg/kg/kuljum oralment. L-assenza tal-lobu intermedju tal-pulmun kienet osservata f'dożi ta' 10 u 20 mg/kg/kuljum, b'dipendenza fuq id-doża, u kliewi li ma kinux f'posthom kienu osservati f'doża ta' 20 mg/kg/kuljum. Għalkemm dan kien osservat f'livelli maternotossiċi, huma jistgħu jkunu attribwibbli għal effett dirett. Varjazzjonijiet fit-tessut artab u skeletriċi fil-feti kienu wkoll osservati f'dożi ta' 10 u 20 mg/kg/kuljum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Maize starch, preġelatinizzat
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous
Sodium stearyl fumarate

Qoxra tal-kapsula

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin u Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin

Yellow iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin
Indigo carmine (E132)

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin

Yellow iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin

Yellow iron oxide(E172)
Black iron oxide(E172)
Titanium dioxide(E172)
Indigo carmine (E132)
Gelatin

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin u Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

Titanium dioxide (E171)
Gelatin

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol (E1520)

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin u Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

Black iron oxide (E172)
Potassium hydroxide

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin u Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin

Red iron oxide (E172)
Simeticone

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

Pakketti bil-folji tal-fojl tal-PVC/PCTFE/Aluminju li fihom 7 kapsuli ibsin.

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin, Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

Pakketti bil-folji tal-fojl perforati b'doži singoli tal-PVC/PCTFE/Aluminju li fihom 7 ×1 kapsula iebsa.

Pakketti bil-folji tal-fojl tal-PVC/PCTFE/Aluminju li fihom 21 kapsula iebsa.

Pakketti bil-folji tal-fojl perforati b'doži singoli tal-PVC/PCTFE/Aluminju li fihom 21 ×1 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu jew jitgħaffġu. Jekk it-trab minn lenalidomide imiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk lenalidomide imiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħalhu bir-reqqa bl-ilma.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitnehhew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpoġġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssigillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissuspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 4.4).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jittiehed lura fl-ispiżerija biex jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/001
EU/1/20/1490/002
EU/1/20/1490/003
EU/1/20/1490/004
EU/1/20/1490/005
EU/1/20/1490/006
EU/1/20/1490/007
EU/1/20/1490/008
EU/1/20/1490/009
EU/1/20/1490/010
EU/1/20/1490/011
EU/1/20/1490/012
EU/1/20/1490/013
EU/1/20/1490/014
EU/1/20/1490/015
EU/1/20/1490/016
EU/1/20/1490/017
EU/1/20/1490/018
EU/1/20/1490/019
EU/1/20/1490/020
EU/1/20/1490/021
EU/1/20/1490/022
EU/1/20/1490/023
EU/1/20/1490/024
EU/1/20/1490/025
EU/1/20/1490/026

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Diċembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

McDermott Laboratories Ltd li tikkummerċja bhala Gerard Laboratories, l-Irlanda
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, l-Irlanda

Mylan Hungary Kft, l-Ungerija
Mylan utca 1, Komárom, 2900, l-Ungerija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat {skont l-iskeda ta' żmien maqbula tas-CHMP}.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

1. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta' sistema ta' distribuzzjoni kkontrollata ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u jrid jimplementa programm bħal dan b'mod nazzjonali biex jiżgura li:

- Qabel ma jagħtu r-riċetta (u fejn xieraq, u bi ftehim mal-awtorità kompetenti nazzjonali, qabel jagħtu l-medicina) il-professjonisti fil-qasam tas-saħħa kollha li jkollhom l-intenzjoni li jagħtu riċetta (u jagħtu) Lenalidomide Mylan jiġu pprovduti b'pakkett ta' tagħrif għat-tobba li jkun fih dan li ġejj:
 - Kitt edukattiv tal-professjonisti fil-qasam tas-saħħa
 - Pamflets edukattivi għall-pazjenti
 - Kards tal-pazjent
 - Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SPC) u fuljett ta' tagħrif u tikketta
- 2. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jimplementa Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) f'kull Stat Membru. Id-dettalji tal-PPP għandhom jiġu miftehma ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u lesti qabel it-tnedija tal-prodott.
- 3. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel dwar l-implimentazzjoni tas-sistema tal-kard tal-pazjent f'kull Stat Membru.

Elementi essenzjali li għandhom jiddaħħlu

Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonist fil-Qasam tas-Saħħa

Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa ser ikun fih l-elementi li ġejjin:

- Sfond fil-qosor dwar lenalidomide u l-indikazzjoni liċenzjata tiegħu
- Pożoloġija
- It-tul massimu tat-trattament preskritt skont il-korsijiet tad-dożagġ għall-indikazzjonijiet approvati
 - 4 ġimgħat ta' trattament għal nisa li jista' jkollhom it-tfal
 - 12-il ġimgħa ta' trattament għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu minħabba t-teratoġenicità ta' lenalidomide fl-animali u l-effett teratoġeniku mistenni ta' lenalidomide fil-bnedmin, li jinkludi sommarju tar-riżultati ta' studju CC-5013-TOX-004
- Gwida dwar kif għandha tiġi mmanigġjata l-folja jew kapsula ta' Lenalidomide Mylan għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u għal min jiehu hsieb il-pazjenti
- Obligazzjonijiet tal-professjonist fil-qasam tas-saħħa fir-rigward tal-għoti tar-riċetta ta' Lenalidomide Mylan
 - Il-htieġa li jipprovi pariri komprensivi lill-pazjenti
 - Li l-pazjenti għandhom ikunu kapaċi li jkunu konformi mal-htigijiet għall-użu sigur ta' Lenalidomide Mylan
 - Il-htieġa li jipprovi lill-pazjent bil-pamflets edukattivi adattati għall-pazjent u l-kard tal-pazjent
- Pariri rilevanti dwar is-sigurtà lill-pazjenti kollha
 - Rimi ta' medicina mhux meħtieġa
 - Arranġamenti speċifiċi għall-pajjiż lokali għal riċetta dwar l-għoti ta' Lenalidomide Mylan b'riċetta
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur f'pazjenti b'MCL
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' progressjoni għal AML f'pazjenti b'MDS li tinkludi r-rati ta' incidenza minn provi kliniċi
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' SPM oħrajn
- Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni ta' pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jista' jkollhom it-tfal
 - Algoritmu għall-implimentazzjoni tal-PPP
 - Definizzjoni ta' nisa li jista' jkollhom tfal (WCBP, *Women of Childbearing Potential*) u azzjonijiet li t-tabib għandu jiehu jekk ma jkunx ċert
- Pariri dwar is-sigurtà għal nisa ta' li jista' jkollhom it-tfal
 - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
 - Deskrizzjoni tal-PPP
 - Il-htieġa għal kontraċezzjoni adegwata (anki jekk il-mara jkollha l-amenorea) u definizzjoni ta' kontraċezzjoni adegwata

- Kors tat-test tat-tqala
 - Pariri dwar testijiet adattati
 - Qabel tibda t-trattament
 - Matul it-trattament bbażat fuq il-metodu ta' kontraċezzjoni
 - Wara li jintemm it-trattament
- Il-htieġa li twaqqaf Lenalidomide Mylan immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li tgħid lit-tabib li jkun qed jipprovdi t-trattament immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Pariri dwar is-sigurtà għall-irġiel
 - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
 - Il-htieġa li jużaw il-kondoms jekk is-sieħba sesswali hi tqila jew WCBP li ma tużax kontraċezzjonijiet effettivi (anki jekk ir-raġel kellu vasektomija)
 - Matul it-trattament b'Lenalidomide Mylan
 - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali.
 - Li jekk is-sieħba toħroġ tqila waqt li jkun qed jieħu Lenalidomide Mylan jew ftit wara li jkun waqaf jieħu Lenalidomide Mylan, hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Htiġijiet fil-każ ta' tqala
 - Struzzjonijiet biex twaqqaf Lenalidomide Mylan immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala, jekk il-pazjenta hi mara
 - Il-htieġa li tirreferi lil tabib li jkun speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija u d-dijanjozi tagħha għal evalwazzjoni u parir
 - Dettalji lokali tal-kuntatt biex tirrapporta kwalunkwe suspett ta' tqala
 - Formola tar-rappurtaġġ tat-tqala
- Lista biex tiċċekkja għat-tobba biex tiżgura li l-pazjenti jirċievu l-parir adattat dwar it-trattament, il-metodi ta' kontraċezzjoni u l-prevenzjoni tat-tqala skont is-sess tagħhom u l-istat li jista' jkollhom it-tfal fil-bidu tat-trattament.
- Formoli tar-rappurtaġġ għall-avvenimenti avversi

Pamflets Edukattivi għall-pazjenti

Il-Pamflets Edukattivi għall-pazjenti għandhom ikunu ta' 3 tipi:

- Pamflet għal pazjenti nisa li jista' jkollhom tfal
- Pamflet għal pazjenti nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Pamflet għall-pazjenti rġiel

Il-pamflets kollha tal-pazjent għandhom jinkludu l-elementi li ġejjin:

- Li lenalidomide hu teratoġeniku fl-annimali u hu mistenni li jkun teratoġeniku fil-bnedmin
- Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-bżonn tagħha
- Rimi ta' mediċina mhux meħtieġa
- Gwida dwar l-immaniġġjar ta' lenalidomide għall-pazjenti, persuni li jieħdu ħsiebhom u membri tal-familja
- Arranġamenti nazzjonali jew oħrajn speċifiċi applikabbli biex jingħata Lenalidomide Mylan b'riċetta
- Li l-pazjent m'għandux jagħti Lenalidomide Mylan lill-ebda persuna oħra
- Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demmi waqt it-terapija (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tat-trattament b'Lenalidomide Mylan
- Li l-pazjent għandu jgħid lit-tabib tiegħu dwar kwalunkwe avvenimenti avversi

L-informazzjoni li ġejja għandha tiġi pprovduta wkoll fil-pamflet adattat:

Pamflet għal pazjenti nisa li jista' jkollhom tfal

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
- Deskrizzjoni tal-PPP
- Il-htieġa għal kontraċezzjoni adegwata u definizzjoni ta' kontraċezzjoni adegwata

- Kors tat-test tat-tqala
 - Qabel jibdew it-trattament
 - Matul it-trattament, mill-inqas kull 4 ġimġhat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
 - Wara li jtemmu it-trattament
- Il-htieġa li jwaqqfu Lenalidomide Mylan immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala

Pamflet għall-pazjenti rġiel

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
- Il-htieġa li jużaw il-kondoms jekk is-sieħba sesswali hi tqila jew WCBP li ma tużax kontraċezzjoni effettiva (anki jekk ir-raġel kellu vasektomija)
 - Matul it-trattament b'Lenalidomide Mylan
 - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali
- Li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Li hu m'għandux jagħti semen jew sperma matul it-terapija (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tat-trattament b'Lenalidomide Mylan.

Kard tal-pazjent

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Verifika li ngħata parir adattat
- Dokumentazzjoni tal-istat tal-potenzjal li jista' jkollhom it-tfal
- Dati li fihom sar it-test tat-tqala u riżultati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 2.5 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 kapsuli ibsin
7 × 1 kapsula iebsa
21 kapsula iebsa
21 × 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treda'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/001 7 kapsuli
EU/1/20/1490/002 21 kapsuli
EU/1/20/1490/003 21 x1 kapsuli (doża unitarja)
EU/1/20/1490/019 7 x 1 kapsuli (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 5 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 x 1 kapsuli ibsin
21 kapsula iebsa
21 × 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed tredde'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/004 21 × 1 kapsula
EU/1/20/1490/005 21 × 1 kapsula (doża unitarja)
EU/1/20/1490/020 7 × 1 kapsula (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 7.5 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 kapsuli ibsin
7 × 1 kapsula iebsa
21 kapsula iebsa
21 × 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treda'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/006 7 kapsuli ibsin
EU/1/20/1490/007 21 kapsuli ibsin
EU/1/20/1490/008 21 x 1 kapsuli ibsin (doża unitarja)
EU/1/20/1490/021 7 x 1 kapsuli ibsin (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 10 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 kapsula iebsa
7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treda'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/009 21 kapsula
EU/1/20/1490/010 21 x 1 kapsula (doża unitarja)
EU/1/20/1490/022 7 kapsula
EU/1/20/1490/022 7 x 1 kapsula (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 15 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treda'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/011 21 kapsula
EU/1/20/1490/012 21 x 1 kapsula (doża unitarja)
EU/1/20/1490/024 7 x 1 kapsula (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 20 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 kapsuli ibsin
7 x 1 kapsula ibsin
21 kapsula ibsin
21 x 1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed tredde'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/013 7 kapsula
EU/1/20/1490/014 21 kapsula
EU/1/20/1490/015 21 x 1 kapsula (doża unitarja)
EU/1/20/1490/025 7 x 1 kapsula (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 25 mg ta' lenalidomide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7 kapsuli ibsin
7 x 1 kapsula iebsa
21 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed tredde'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide Mylan.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1490/016 7 kapsula
EU/1/20/1490/017 21 kapsula
EU/1/20/1490/018 21 x 1 kapsula (doża unitarja)
EU/1/20/1490/026 7 x 1 kapsula (doża unitarja)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli
lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Lenalidomide Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Lenalidomide Mylan
3. Kif għandek tieħu Lenalidomide Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lenalidomide Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lenalidomide Mylan u għalxiex jintuża

Lenalidomide Mylan fih is-sustanza attiva 'lenalidomide'. Din il-mediċina tappartjeni għal grupp ta' mediċini li jaffettwaw kif is-sistema immuni tiegħek taħdem.

Lenalidomide Mylan huwa użat fl-adulti għal:

- Majeloma multipla
- Sindromi majelodisplastici
- Limfoma taċ-ċelluli mantle
- Limfoma follikulari

Majeloma multipla

Majeloma multipla hi tip ta' kanċer li jaffettwa ċertu tip ta' ċellula tad-demem bajda, imsejha ċ-ċellula tal-plażma. Dawn iċ-ċelluli jingabru fil-mudullun u jiddividu, bla kontroll. Dan jista' jagħmel ħsara lill-għadam u lill-kliewi.

Il-majeloma multipla ġeneralment ma tistax tiġi kkurata. Madankollu, is-sinjali u s-sintomi jistgħu jitnaqqsu bil-kbir jew jgħibu għal perjodu ta' żmien. Dan jissejjah 'rispons'.

Majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba – f'pazjenti kellhom trapjant tal-mudullun tal-għadam

Lenalidomide Mylan jintuża waħdu bħala terapija ta' manteniment wara li l-pazjenti jkun rkupraw biżżejjed wara t-trapjant tal-mudullun tal-għadam

Pazjenti b' majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba - f' pazjenti li ma jistax isir ilhom trapjant tal-mudullun tal-għadam

Lenalidomide Mylan jittiehed ma' medicini oħrajn. Dawn jistgħu jinkludu:

- medicina tal-kimoterapija msejha 'bortezomib'
- medicina kontra l-infjammazzjoni msejha 'dexamethasone'
- medicina tal-kimoterapija msejha 'melphalan'
- u medicina immunosoppressanti msejha 'prednisone'.

Inti se tiegħu dawn il-medicini oħrajn fil-bidu tat-trattament u mbagħad tkompli tiegħu Lenalidomide Mylan waħdu.

Jekk għandek 75 sena jew aktar, jew għandek problemi moderati sa severi tal-kliwi - it-tabib tiegħek se jeżaminak b'attenzjoni qabel tibda t-trattament.

Majeloma multipla – f' pazjenti li rċivew trattament fil-passat

Lenalidomide Mylan jittiehed flimkien ma' medicina kontra l-infjammazzjoni msejha 'dexamethasone'.

Lenalidomide Mylan jista' jwaqqaf is-sinjali u sintomi ta' majeloma multipla milli jmorru għall-aġar. Intwera wkoll li jittardja l-majeloma multipla milli tiġi lura wara t-trattament.

Sindromi majelodisplastici (MDS, Myelodysplastic syndromes)

MDS huma gabra ta' hafna mard differenti tad-demmm u tal-mudullun. Iċ-ċelluli tad-demmm isiru mhux normali u ma jaħdmux kif suppost. Il-pazjenti jista' jkollhom varjetà ta' sinjali u sintomi li jinkludu għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija), il-ħtieġa għal trasfużjoni tad-demmm, u jkunu f'riskju ta' infezzjoni.

Lenalidomide Mylan jintuża waħdu biex jikkura pazjenti adulti li ġew iddijanostikati b'MDS, meta dawn li ġejjin jkunu japplikaw kollha:

- ikollok bżonn ta' trasfużjonijiet regolari tad-demmm biex tikkura livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm ('anemija li tiddependi fuq it-trasfużjoni')
- ikollok anormalità ta' ċelluli fil-mudullun li tissejjaħ 'anormalità ċitogenika ta' tħassir iżolat ta' 5q'. Dan ifisser li ġismek ma jagħmilx biżżejjed ċelluli tad-demmm f'saħħithom
- kuri oħrajn ikunu ntużaw fil-passat, li mhumiex adattati jew li ma jaħdmux tajjeb biżżejjed.

Lenalidomide Mylan jista' jżid in-numru ta' ċelluli tad-demmm ħomor f'saħħithom li l-ġisem jipproduci billi jnaqqas in-numru ta' ċelluli mhux normali:

- dan jista' jnaqqas in-numru ta' trasfużjonijiet tad-demmm meħtieġa. Hu possibbli li l-ebda trasfużjonijiet mhu se jkunu meħtieġa.

Limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL, Mantle cell lymphoma)

MCL hi kanċer ta' parti mis-sistema immunitarja (it-tessut limfatiku). Din taffettwa tip ta' ċelluli tad-demmm bojod imsejha 'limfoċiti-B' jew ċelluli B. MCL hi marda fejn iċ-ċelluli B jikbru b'mod mhux ikkontrollat u jakkumulaw fit-tessut limfatiku, fil-mudullun jew fid-demmm.

Lenalidomide Mylan jintuża waħdu biex jikkura pazjenti adulti li ġew ikkurati b'medicini oħra fil-passat.

Limfoma follikulari (FL)

FL huwa kanċer li jikber bil-mod u jaffettwa l-limfoċiti B. Dawn huma tip ta' ċelluli bojod tad-demmm li jgħinu lil ġismek jiġġieled l-infezzjonijiet. Meta jkollok FL, jista' jingabar ammont kbir wisq minn dawn il-limfoċiti B fid-demmm, fil-mudullun tal-għadam, fin-nodi limfatiċi jew fil-milsa tiegħek.

Lenalidomide Mylan jittiehed flimkien ma' medicina oħra msejha 'rituximab' għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari li ġiet ikkurata fil-passat.

Kif jaħdem Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan jaħdem billi jaffettwa s-sistema immuni tal-ġisem u jattakka direttament lill-kanċer. Jaħdem b'numru ta' modi differenti:

- billi jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jiżviluppaw
- billi jwaqqaf il-vini milli jikbru ġol-kanċer
- billi jstimula parti tas-sistema immuni biex tattakka liċ-ċelluli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lenalidomide Mylan

Inti trid taqra l-fuljett ta' tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li se jittieħdu flimkien ma' Lenalidomide Mylan qabel tibda t-trattament b'Lenalidomide Mylan.

Tiħux Lenalidomide Mylan

- jekk int tqila, taħseb li int tqila, jew qed tippjana li toħroġ tqila, **għax Lenalidomide Mylan hu mistenni li jkun ta' ħsara lit-tarbija mhix imwiċda** (ara sezzjoni 2, 'Tqala. treddigh u kontraċezzjoni – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel').
- jekk tista' toħroġ tqila, ħlief jekk issegwi l-miżuri kollha neċessarji ta' prevenzjoni li ma jhallukx toħroġ tqila (ara sezzjoni 2, 'Tqala. treddigh u kontraċezzjoni – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel'). Jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jikteb ma' kull riċetta, li l-miżuri neċessarji ttieħdu, u jagħtik din il-konferma.
- jekk inti allergiku/a għal lenalidomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista'tkun allergiku/a, itlob parir lit-tabib tiegħek.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, tiħux Lenalidomide Mylan. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Lenalidomide Mylan jekk

- kellek emboli tad-demem fil-passat – dan għax ikollok żieda fir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demem fil-vini u fl-arterji matul it-trattament
- għandek kwalunkwe sinjali ta' infezzjoni, bħal bħal soġħla jew deni
- għandek jew qatt kellek infezzjoni virali fil-passat, partikularment: infezzjoni tal-epatite B, varicella zoster, HIV. Jekk ikollok xi dubju, staqsi lit-tabib tiegħek. It-trattament b'Lenalidomide Mylan tista' tikkawża li l-virus jerga' jsir attiv f'pazjenti li jgħorru l-virus. Dan jirriżulta f'rikorrenza tal-infezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk qatt kellek infezzjoni bl-epatite B.
- għandek problemi tal-kliewi - it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Lenalidomide Mylan
- kellek attakk ta' qalb, jekk qatt kellek embolu tad-demem, jew jekk tpejjep, għandek pressjoni tad-demem għolja jew livelli għoljin ta' kolesterol.
- kellek reazzjoni allergika waqt li kont qed tiehu thalidomide (mediċina oħra użata għat-trattament ta' majeloma multipla) bħal raxx, ħakk, nefha, sturdament jew problemi biex tiehu n-nifs.
- jekk fil-passat kellek kombinazzjoni ta' kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin: raxx mifruġ, ġilda ħamra, temperatura tal-ġisem għolja, sintomi qishom influwenza, żidiet fl-enżimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demem (eosinofilija), għoqiedi tal-limfa mkabbra – dawn huma sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda msejha Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilija u Sintomi Sistemici, magħrufa wkoll bħala DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-mediċina. (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Jekk xi wieħed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tibda t-trattament.

Fi kwalunkwe hin waqt jew wara t-trattament tieghek, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih jekk:

- tesperjenza vista m'ajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, tibdil fil-mod kif timxi jew problemi bil-bilanè tieghek, tnemnim persistenti, sensazzjoni mnaqqsa jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-moħħ magħrufa bħala lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Jekk kellek dawn is-sintomi qabel it-trattament b'lenalidomide, għid lit-tabib tieghek dwar kwalunkwe tibdil f' dawn is-sintomi.
- tesperjenza qtugħ ta' nifs, għeja, sturdament, uġiġħ fis-sider, taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, jew nefha fir-riġlejn jew fl-għekiesi. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja magħrufa bħala pressjoni għolja pulmonari (ara sezzjoni 4).

Testijiet u çcekkjar

Qabel u matul it-trattament b'Lenalidomide Mylan, inti ser ikollok testijiet regolari tad-demmm. Dan minhabba li Lenalidomide Mylan jista' jikkawża tnaqqis fin-numru ta' çelluli tad-demmm li jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni (çelluli bojod tad-demmm) u jgħinu lid-demmm biex jagħqad (plejtlits). It-tabib tieghek se jitolbok biex tagħmel test tad-demmm:

- qabel it-trattament
- kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat tat-trattament
- imbagħad mill-inqas kull xahar wara dak il-perjodu.

Tista' tiġi evalwat għal sinjali ta' problemi kardjopulmonari qabel u matul it-trattament b'lenalidomide.

Għal pazjenti b'MDS li jieħdu Lenalidomide Mylan

Jekk għandek MDS, jista' jkun aktar probabbli li jkollok kundizzjoni aktar avvanzata msejha lewkimja majelojda akuta (AML, acute myeloid leukaemia). Barra dan, mhuwiex magħruf kif lenalidomide jaffettwa l-probabbiltà li jkollok AML. Għalhekk, it-tabib tieghek jista' jagħmillek testijiet biex jiçcekkja għal sinjali li jistgħu jwassru ahjar il-probabbiltà li jkollok AML waqt il-kura tieghek b'Lenalidomide Mylan.

Għal pazjenti b'MCL li jieħdu Lenalidomide Mylan

It-tabib tieghek se jitolbok biex tagħmel test tad-demmm:

- qabel il-kura
- kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat (2 çikli) tal-kura
- imbagħad kull ġimagħtejn f'çikli 3 u 4 (ara sezzjoni 3 'Iç-çiklu tal-kura' għal aktar informazzjoni)
- wara dan, din tiġri fil-bidu ta' kull çiklu u
- mill-inqas kull xahar.

Għal pazjenti b'FL li qed jieħdu Lenalidomide Mylan

It-tabib tieghek se jitolbok biex tagħmel test tad-demmm:

- qabel it-trattament
- kull ġimgħa għall-ewwel 3 ġimgħat (çiklu 1) tat-trattament
- imbagħad kull ġimagħtejn f'çikli 2 sa 4 (ara Sezzjoni 3 'Iç-Çiklu tat-trattament' għal iktar informazzjoni)
- wara dan, din tiġri fil-bidu ta' kull çiklu u
- mill-inqas kull xahar.

It-tabib tieghek jista' jiçcekkja jekk għandekx ammont totali għoli ta' tumur ġo ġismek kollu, li jinkludi l-mudullun. Dan jista' jwassal għal kundizzjoni fejn it-tumuri jtkissru u jikkawżaw livelli mhux tas-soltu ta' kimiçi fid-demmm li jistgħu jwasslu għal insuffiçjenza tal-kliewi (din il-kundizzjoni tissejjah 'Sindrome tal-Lisi tat-Tumur').

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkjak għal tibdil fil-ġilda bħal tikek ħomor jew raxx.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Lenalidomide Mylan jew iwaqqaf it-trattament tiegħek skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Jekk tkun ġejt iddijanostikat għall-ewwel darba, it-tabib tiegħek jista' wkoll jevalwa t-trattament tiegħek ibbażat fuq l-età tiegħek u kundizzjonijiet oħrajn li diġà għandek.

Għoti tad-demmm

M'għandekx tagħti demmm matul it-trattament u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-tmiem tat-trattament.

Tfal u adolexxenti

Lenalidomide Mylan mhux mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Persuni anzjani u nies bi problemi tal-kliwi

Jekk għandek 75 sena jew aktar, jew għandek problemi moderati sa severi tal-kliwi - it-tabib tiegħek se jeżaminak b'attenzjoni qabel tibda t-trattament.

Mediċini oħra u Lenalidomide Mylan

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Dan għaliex Lenalidomide Mylan jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Lenalidomide Mylan.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- xi mediċini li jintużaw biex tiġi evitata t-tqala bħal kontraċettivi orali, għax dawn jistgħu jieqfu jaħdmu
- xi mediċini li jintużaw għal problemi tal-qalb – bħal digoxin
- xi mediċini li jintużaw biex irraqu d-demmm – bħal warfarin.

Tqala, treddiġ u kontraċezzjoni - informazzjoni għan-nisa u l-irġiel

Tqala

Għal nisa li jiehdu Lenalidomide Mylan

- Inti ma tridx tiegħu Lenalidomide Mylan jekk inti tqila, għax dan hu mistenni li jkun ta' ħsara għat-tarbija mhix imwiela.
- Inti ma tridx toħroġ tqila meta tkun qed tiegħu Lenalidomide Mylan. Għalhekk, inti għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni jekk inti mara li tista' toħroġ tqila (ara 'Kontraċezzjoni').
- Jekk inti toħroġ tqila matul it-trattament b'Lenalidomide Mylan, inti trid twaqqaf it-trattament tiegħek u tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

Għall-irġiel li qed jiehdu Lenalidomide Mylan

- Jekk is-sieħba tiegħek toħroġ tqila meta inti tkun qed tiegħu Lenalidomide Mylan, għandek tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament. Hu rakkomandat li s-sieħba tiegħek tfittex parir mediku.
- Trid tuża wkoll metodi effettivi ta' kontraċezzjoni (ara 'Kontraċezzjoni').

Treddiġ

Inti ma tridx tredda' waqt li tkun qed tiegħu Lenalidomide Mylan, għax mhux magħruf jekk Lenalidomide Mylan jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Kontraċezzjoni

Għal nisa li jkun qed jieħdu Lenalidomide Mylan

Qabel tibda t-trattament, staqsi lit-tabib tiegħek jekk inti tistax toħroġ tqila, anki jekk taħseb li dan x'aktarx li mhux se jseħh.

Jekk tista' toħroġ tqila

- se jsirulek testijiet tat-tqala taħt is-superviżjoni tat-tabib tiegħek (qabel kull trattament, kull mill-inqas 4 ġimgħat matul it-trattament, u mill-inqas 4 ġimgħat wara li t-trattament tkun spicċat), hlief fejn ikun ġie kkonfermat li t-tubi fallopjani jkun qatgħu jew ġew issigillati, biex iwaqqfu l-bajd milli jaslu sal-utru (sterilazzjoni tat-tubi)

U

- trid tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament, matul it-trattament, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara li twaqqaf it-trattament. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar metodi adattati ta' kontraċezzjoni.

Għall-irġiel li qed jieħdu Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan jgħaddi fis-semen tal-bniedem. Jekk is-sieħba tiegħek hi tqila jew tista' toħroġ tqila, u hi ma tużax metodi effettivi ta' kontraċezzjoni, inti trid tuża l-kondoms, matul it-trattament, u sa mill-inqas 7 ijiem wara li jintemm it-trattament, anki jekk kellek vasektomija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddem magni jekk thossok stordut, għajjen, bi nghas, mejt jew ikollok vista mċajpra wara li tieħu Lenalidomide Mylan.

Lenalidomide Mylan fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan irid jingħatalek minn professjonisti fil-qasam mediku b'esperjenza fit-trattament ta' majeloma multipla MDS, MCL jew FL.

- Meta Lenalidomide Mylan jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla f'pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant tal-mudullun tal-għadam jew li kellhom kuri oħrajn fil-passat, jittiehed flimkien ma' medicini oħrajn (ara sezzjoni 1 'Għalxiex jintuża Lenalidomide Mylan').
- Meta Lenalidomide Mylan jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla f'pazjenti li kellhom trapjant tal-mudullun jew biex jiġu kkurati pazjenti b'MDS jew MCL, jittiehed waħdu.
- Meta Lenalidomide Mylan jintuża biex jikkura limfoma follikulari, huwa jittiehed ma' medicina oħra msejha 'rituximab'.

Dejjem għandek tieħu Lenalidomide Mylan skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk qed tieħu Lenalidomide Mylan flimkien ma' medicini oħrajn, għandek tirreferi għall-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-medicini għal informazzjoni addizzjonali dwar l-użu u l-effetti tagħhom.

Iċ-ċiklu tat-trattament

Lenalidomide Mylan jittiehed f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 3 ġimgħat (21 jum).

- Kull 21 jum jissejjaħ 'ċiklu tat-trattament.
- Skont il-jum taċ-ċiklu, inti se tieħu medicina waħda jew aktar mill-medicini. Madankollu, f'xi jiem m'inti se tieħu l-ebda waħda mill-medicini.
- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 21 jum, għandek tibda 'ċiklu' ġdid matul il-21 jum li jkun imiss.

JEW

Lenalidomide Mylan jittiehed f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 4 ġimgħat (28 jum).

- Kull 28 jum jissejjaħ 'ċiklu tat-trattament'.
- Skont il-jum taċ-ċiklu, inti se tieħu mediċina waħda jew aktar mill-mediċini. Madankollu, f'xi jiem m'inti se tieħu l-ebda waħda mill-mediċini.
- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 28 jum, għandek tibda 'ċiklu' ġdid fuq it-28 jum li jkun imiss.

Kemm għandek tieħu Lenalidomide Mylan

Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jgħidlek:

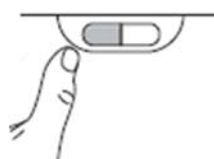
- kemm Lenalidomide Mylan għandek tieħu
- kemm mill-mediċini l-oħrajn għandek tieħu flimkien ma' Lenalidomide Mylan, jekk ikun il-każ
- f'liema jum taċ-ċiklu tat-trattament tiegħek għandek tieħu kull mediċina.

Kif u meta tieħu Lenalidomide Mylan

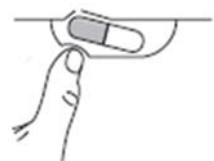
- Ibla' l-kapsuli Lenalidomide Mylan sħaħ, preferibbilment mal-ilma.
- Taqsamx, tiftaħx u tomgħodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksurta ta' Lenalidomide Mylan imiss mal-ġilda, aħsel il-ġilda immedjatement u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa, il-persuni li jieħdu hsieb il-pazjenti, u l-familjari għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpoġġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissuspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula.
- Il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.
- Għandek tieħu Lenalidomide Mylan bejn wieħed u iehor fl-istess hin fil-jiem skedati.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

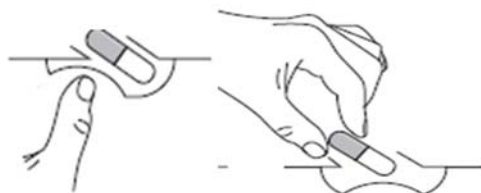
Biex tneħhi l-kapsula mill-folja:



- aghfas 'il barra tarf wieħed biss tal-kapsula biex tgħaddiha minn ġol-fojl



- tagħfasx fuq iċ-ċentru tal-kapsula, għax dan jista' jikkawża li din tinqasam.



It-tul ta' żmien tat-trattament b'Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan jittiehed f'ċikli tat-trattament, u kull ċiklu jdum 21 jew 28 jum (ara hawn fuq 'Iċ-Ċiklu tat-trattament'). Għandek tkompli ċ-ċikli tat-trattament sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Jekk tieħu Lenalidomide Mylan aktar milli suppost

Jekk tiehu iktar Lenalidomide Mylan minn dak li hemm fuq ir-riċetta, għid it-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Lenalidomide Mylan

Jekk tinsa tiehu Lenalidomide Mylan fil-ħin regolari tiegħek u

- jkunu għaddew inqas minn 12-il siegħa - hu l-kapsula tiegħek immedjatament.
- jkunu għaddew iktar minn 12-il siegħa - tiħux il-kapsula tiegħek. Ħu l-kapsula li jmiss fil-ħin normali l-ghada.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, Lenalidomide Mylan jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Lenalidomide Mylan u ara tabib immedjatment jekk tinnotta kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku urġenti:

- Horriqija, raxx, nefha fl-ghajnejn, fil-halq jew fil-wiċċ, diffikultà biex tiehu n-nifs, jew hakk, li jistgħu jkunu sintomi ta' tipi serji ta' reazzjonijiet allergiċi li jissejhu anġjoedema u reazzjoni anafilattika.
 - Reazzjoni allergiċa serja li tista' tibda bħala raxx f'post wieħed iżda tinfirex b'telf estensiv ta' ġilda mal-ġisem kollu (sindrome ta' Stevens-Johnson u/jew nekrolisi epidermali tossika).
 - Raxx mifruż, temperatura tal-ġisem għolja, židiet fl-enzimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demem (eosinofilja), glandoli tal-limfa (lymph nodes) mkabbra u involviment ta' organi oħrajn tal-ġisem (Reazzjoni tal-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici magħrufa wkoll bħala DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina. Ara wkoll sezzjoni 2.
- **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnotta kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:**
 - Deni, tkexkix ta' bard, uġiġh fil-grizmejn, sogħla, ulċeri tal-halq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infezzjoni li jinkludi fiċ-ċirkolazzjoni (sepsis)
 - Ħruġ ta' demm jew tbenġil fl-assenza ta' korriment
 - Uġiġh fis-sider jew uġiġh fir-riglejn
 - Qtuġh ta' nifs
 - Uġiġh fl-ghadam, dgħufija fil-muskoli, konfużjoni jew għeja li jistgħu jsehhu minhabba livell għoli ta' calcium fid-demem.

Lenalidomide Mylan jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod li jiġġieldu l-infezzjonijiet u wkoll iċ-ċelluli tad-demem li jgħinu d-demem biex jagħqad (plejtlits) li jista' jwassal għal disturbi ta' ħruġ ta' demm bħalma huma fġir mill-immieher u tbenġil.

Lenalidomide Mylan jista' ukoll jikkawża taġħqid tad-demem fil-vini (trombozi).

Effetti sekondarji oħra

Hu importanti li tinnotta li numru żgħir ta' pazjenti jistgħu jiżviluppaw tipi addizzjonali ta' kanċer, u hu possibbli li dan ir-riskju jista' jiżdied bit-trattament b'Lenalidomide Mylan. Għalhekk it-tabib tiegħek għandu jevalwa bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju meta tinghata riċetta għal Lenalidomide Mylan.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem li jista' jwassal għal anemija li twassal għal għeja u dgħufija
- Raxxijiet, hakk

- Bugħawwiegħ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli, wegġħat fil-muskoli, uġiġħ fl-ghadam, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremittajiet
- Nefħa mifruxa li tinkludi nefħa fid-dirgħajn u fir-riġlejn
- Dgħufija, għeja
- Deni u sintomi bħal dawk tal-influenza li jinkludu deni, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fil-widnejn, sogħla u tkexkix ta' bard
- Titrix, tmemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn, sturdament, roġħda
- Tnaqqis fl-aptit, tibdil fil-mod kif jintieġħmu l-affarijiet
- Żieda fl-uġiġħ, fid-daqs tat-tumur jew fil-ħmura madwar it-tumur
- Tnaqqis fil-piż
- Stitikezza, dijarea, nawseja, rimettar, uġiġħ fl-istonku, hruq ta' stonku
- Livelli baxxi tal-potassium jew calcium u/jew sodium fid-demmm
- It-tirojde tibda taħdem inqas minn li suppost
- Uġiġħ fir-riġlejn (li jista' jkun sintomu ta' trombozi), uġiġħ fis-sider jew qtugħ ta' nifs (li jista' jkun sintomu ta' emboli tad-demmm fil-pulmun, li jissejjaħ emboliżmu pulmonari)
- Infezzjonijiet ta' kull tip inkluż infezzjoni tas-sinuses ta' madwar l-imnieher, infezzjoni tal-pulmun u tan-naha ta' fuq tal-apparat respiratorju.
- Qtugħ ta' nifs
- Vista mčajpra
- L-għajnejn jiċčajpru (katarretti)
- Problemi fil-kliewi li jinkludu kliewi li ma jaħdmux sewwa jew li ma jkunux jistgħu jmantnu funzjoni normali
- Testijiet tal-fwied b'riżultati anormali
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Tibdil fi proteina fid-demmm li jista' jikkawża nefħa tal-arterji (vaskulite)
- Żidiet fil-livell ta' zokkor fid-demmm tiegħek (dijabete)
- Tnaqqis fil-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek
- Uġiġħ ta' ras
- Tinfaragħ
- Ġilda xotta
- Depressjoni, tibdil fil-burdata, diffikultà biex torqod
- Sogħla
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- Sensazzjoni vaga ta' skumdità tal-ġisem, ma thossokx tajjeb
- Ħalq infjammat u bil-feriti, ħalq xott
- Deidratazzjoni

Komuni (li jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Il-qerda ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija emolitika)
- Ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda
- Ħruġ ta' demmm mill-ħanek, mill-istonku, jew mill-imsaren
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm, taħbit bil-mod, mgħaġġel jew irregolari tal-qalb
- Żieda fl-ammont ta' sustanza li tirriżulta minn tqassim normali u anormali taċ-ċelluli ħomor tad-demmm
- Żieda f'tip ta' proteina li hija indikazzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġisem
- Il-ġilda tiskura, tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek minħabba ħruġ ta' demmm taħt il-ġilda, tipikament ikkawżat minn tbengil; nefħa tal-ġilda mimlija bid-demmm; tbengil
- Żieda fl-aċidu uriku fid-demmm
- Eruzzjonijiet tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, qsim tal-ġilda, il-ġilda li tinqala' jew titqaxxar, horriqija
- Ħakk, żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl
- Diffikultà biex tibra', uġiġħ fil-grizmejn, diffikultà bil-kwalità tal-vuċi jew tibdil fil-vuċi
- Imnieher inixxi

- Produzzjoni ta' hafna aktar awrina jew hafna inqas awrina min-normal jew in-nuqqas ta' abilità li tikkontrolla l-awrina
- Demm mal-awrina
- Qtuġh ta' nifs speċjalment meta timtedd (li jista' jkun sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Diffikultà biex ikollok erezzjoni
- Puplesija, haġs hażin, vertiġini (problema bin-naħa ta' ġewwa tal-widna li twassal li thoss li kollox qed idur madwarek), tintilef minn sensik għal ftit tal-ħin Uġiġh fis-sider li jinfirex lejn id-dirġhaj, l-ġhonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, thoss li għandek l-ġharaq u tkun bla nifs, thossok imdardar jew tirremetti, li jistgħu jkunu sintomi ta' attakk ta' qalb (infart mijokardijaku)
- Dġhufija fil-muskoli, nuqqas ta' enerġija
- Uġiġh fl-ġhonq, uġiġh fis-sider
- Tkexxix ta' bard
- Nefħa fil-ġogi
- Il-fluss tal-bila (bile) mill-fwied ikun iktar bil-mod jew ibblukkat
- Livelli baxxi ta' phosphate jew magnesium fid-demm
- Diffikultà biex titkellem
- Ħsara fil-fwied
- Indeboliment fil-bilanċ, diffikultà biex tiċċaqlaq
- Tittarrax, żanzin fil-widnejn (tinnitus)
- Uġiġh fin-nervituri, sensazzjoni mhux normali li ddejqek speċjalment meta tmiss miegħek xi haġa
- Ammont eċċessiv ta' hadid fil-ġisem
- Għatx
- Konfużjoni
- Uġiġh fis-snien
- Waqġha li tista' tirriżulta f'korriment

Mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Ħruġ ta' demm fil-kranju
- Problemi ċirkolatorji
- Żieda fil-pressjoni tad-demm fil-vini li jfornu l-pulmun (pressjoni għolja pulmonari)
- Telf tal-vista
- Telf ta' aptit sesswali (libido)
- Tagħmel ammonti kbar ta' awrina flimkien ma' uġiġh fl-ġhadam u dġhufija, li jistgħu jkunu sintomi ta' disturb fil-kliewi (sindrome ta' Fanconi)
- Pigmentazzjoni safra fil-ġilda, fil-membrana mukuża jew fl-ġhajnejn (suffejra), ippurgar ta' lewn ċar, awrina ta' lewn skur, ħakk tal-ġilda, raxx, uġiġh jew nefħa tal-istonku – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' dannu fil-fwied (insuffiċjenza tal-fwied)
- Uġiġh fl-istonku, gass żejjed, jew dijarea, li jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni fil-musrana l-kbira (imsejħa kolite jew caecitis)
- Ħsara liċ-ċelloli tal-kliewi (imsejħa nekrozi tubulari tal-kliewi)
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek, sensittività għad-dawl tax-xemx
- Sindrome tal-lisi tat-tumur - kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jseħħu waqt it-trattament tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr it-trattament. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti li jifdal minn ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demm; livell għoli ta' potassium, phosphorus, uric acid, u livell baxx ta' calcium, li konsegwentement iwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-taħbit tal-qalb, aċċessjonijiet, u xi kultant il-mewt.

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Uġiġh għal għarrieda, jew uġiġh hafif iżda li jmur għall-aghħar fin-naħa ta' fuq tal-istonku u/jew fid-dahar, li jibqa' għal ftit ijiem, possibbilment akkompjanat minn nawsja, rimettar, deni u rata mgħaġġla tal-polz - dawn is-sintomi jistgħu jkunu minħabba infjammazzjoni tal-frixa.
- Tharħir, qtuġh ta' nifs jew sogħla xotta, li jistgħu jkunu sintomi kkawżati minn infjammazzjoni tat-tessut fil-pulmun.

- Kazijiet rari ta' dizintegrazzjoni tal-muskoli (uġiġh fil-muskoli, dgħjufija jew nefha) li tista' twassal għal problemi fil-kliewi (rabdomijoloji) ġew osservati, xi whud minnhom meta lenalidomide jiġi mogħti ma' statin (tip ta' mediċini li jbaxxu l-kolesterol).
- Kundizzjoni li taffettwa l-ġilda kkawżata minn infjammazzjoni ta' vini u arterji żgħar, flimkien ma' uġiġh fil-ġogi u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Tkissir tal-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren. Dan jista' jwassal għal infezzjoni serja ħafna. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fl-istonku sever, deni, dardir, rimettar, demm fl-ippurgar, jew tibdil fil-mod kif u meta tipporga.
- Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster (magħruf ukoll bħala "ħruq ta' Sant'Antnin", marda virali li tikkawża raxx tal-ġilda bl-uġiġh u bl-inafjet) u r-rikorrenza ta' infezzjoni bl-epatite B (li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u l-ġhajnejn, awrina ta' kulur kannella skur, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, deni u tħossok imdardar jew tirremetti).
- Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu (bħal kilwa, qalb).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Lenalidomide Mylan

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis fil-pakkett.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Jekk jogħġbok hu lura mediċini mhux użati għand l-ispizjar. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuħa. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lenalidomide Mylan

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 2.5 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - il-kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) u indigo carmine (E132)
 - linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), potassium hydroxide u black iron oxide (E172).

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 5 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - il-kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: titanium dioxide (E171), gelatin

- linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), potassium hydroxide u black iron oxide (E172).

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 7.5 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), gelatin
 - linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), black iron oxide (E172) u potassium hydroxide.

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 10 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - il-kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), black iron oxide u yellow iron oxide (E172), indigo carmine (E132)
 - linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), black iron oxide (E172) u potassium hydroxide

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 15-il mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: titanium dioxide (E171), gelatin
 - linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), red iron oxide (E172) u simeticone.

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 20 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: yellow iron oxide (E172), titanium dioxide, indigo carmine (E132), gelatin
 - linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), red iron oxide (E172) u simeticone.

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 25 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - kontenut tal-kapsula: maize starch preġelatinizzat, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate
 - qoxra tal-kapsula: titanium dioxide (E171), gelatin
 - linka tal-istampar: shellac, propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, u black iron oxide (E172).

Kif jidher Lenalidomide Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Lenalidomide Mylan 2.5 mg kapsuli ibsin huma kapsuli ħodor u bojod, ta' daqs 4, 14 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 2.5”.

Lenalidomide Mylan 5 mg kapsuli ibsin huma kapsuli bojod, ta' daqs 2, 18 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 5”.

Lenalidomide Mylan 7.5 mg kapsuli ibsin huma kapsuli griż ċar u bojod, ta' daqs 2, 18 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 7.5”.

Lenalidomide Mylan 10 mg kapsuli ibsin huma kapsuli ħodor u griż ċar, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 10”.

Lenalidomide Mylan 15 mg kapsuli ibsin huma kapsuli bojod, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 15”.

Lenalidomide Mylan 20 mg kapsuli ibsin huma kapsuli ħodor u bojod, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 20”.

Lenalidomide Mylan 25 mg kapsuli ibsin huma kapsuli bojod, ta' daqs 0, 22 mm, immarkati b'“MYLAN/LL 25”.

Lenalidomide Mylan 2.5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg kapsuli ibsin huma fornuti f'pakketti bil-folji li fihom 7 kapsuli ibsin.

Lenalidomide Mylan 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg u 25 mg kapsuli ibsin huma fornuti f'pakketti bil-folji li fihom 21 kapsula iebsa u f'pakketti bil-folji perforati li fihom 7 x 1 jew 21 x 1 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
L-Irlanda.

Manifattur

McDermott Laboratories Ltd li tikkummerċja bħala Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, l-Irlanda

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Germany

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, l-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ.s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: +357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{XX/SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.