

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Lenalidomide Accord 2.5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 2.5 mg ta' lenalidomide.

Eccipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 36 mg ta' lactose.

Lenalidomide Accord 5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 5 mg ta' lenalidomide.

Eccipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 33 mg ta' lactose.

Lenalidomide Accord 7.5 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 7.5 mg ta' lenalidomide.

Eccipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 50 mg ta' lactose.

Lenalidomide Accord 10 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 10 mg ta' lenalidomide.

Eccipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 67 mg ta' lactose.

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 15 mg ta' lenalidomide.

Eccipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 100 mg ta' lactose.

Lenalidomide Accord 20 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 20 mg ta' lenalidomide.

Eccipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 134 mg ta' lactose.

Lenalidomide Accord 25 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebba fiha 25 mg ta' lenalidomide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 167 mg ta' lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebba (kapsula)

Lenalidomide Accord 2.5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "5" ta' madwar tul ta' 11.0 mm sa 11.8 mm, b'kappa griża u korp opak abjad b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "2.5 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "5" ta' madwar tul ta' 11.0 mm sa 11.8 mm, b'kappa u korp abjad opak b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "5 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 7.5 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "4" ta' madwar tul ta' 14.0 mm sa 14.8 mm, b'kappa vjola opaka u korp abjad opak b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "7.5 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 10 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "3" ta' madwar tul ta' 15.4 mm sa 16.2 mm, b'kappa ħadra kulur il-werqa u korp abjad opak b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "10 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "2" ta' madwar tul ta' 17.4 mm sa 18.2 mm, b'kappa oranġjo opaka u korp abjad opak b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "15 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 20 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "1" ta' madwar tul ta' 19.0 mm sa 19.8 mm, b'kappa ħadra opaka u korp abjad opak b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "20 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 25 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "0" ta' madwar tul ta' 21.0 mm sa 21.8 mm, b'kappa u korp abjad opak b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "25 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Majeloma multipla

Lenalidomide Accord mogħti waħdu hu indikat għall-kura ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun giet iddijanjustikata għall-ewwel darba u li kellhom trapjant awtologu ta' ċelluli staminali.

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

Lenalidomide Accord flimkien ma' dexamethasone hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rċieview mill-inqas terapija waħda fil-passat.

Sindromi majelodisplastiki

Lenalidomide Accord 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 għazliet terapewtiċi oħrajn ikunu insuffiċjenti jew inadegwati.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Lenalidomide għandha tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Għall-indikazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt:

- Id-doża tinbidel skont ir-riżultati kliniċi u tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).
- Aġġustamenti tad-doża, matul il-kura u l-bidu mill-ġdid tal-kura, huma rakkomandati biex timmaniġġja 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-immaniġġjar 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.

Pożoloġija

Majeloma multipla ddiġanjustikata għall-ewwel darba (NDMM)

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-Għadd Assolut tan-Newtrofili (Absolute Neutrophil Count, 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
Jaqqgħu għal $< 30 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $30 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

• *Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtropenija*

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

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija 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' dexamethasone sal-progressjoni tal-marda f'pazjenti li mhumix eliġibbli għal trapjant

Il-kura 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
Jaqqgħu għal < 25 x 10 ⁹ /L	Waqqaf id-dożaġġ ta' lenalidomide għall-bqija tač-ċiklu ^a
Imorru lura għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Naqqas b'livell wieħed tad-doża meta d-dożaġġ jitkompla fič-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 tač-ċiklu kurrenti ta' 28 jum.

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
L-ewwel jaqqgħu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Imorru lura għal ≥ 1 x 10 ⁹ /L meta n-newtopenija tkun l-unika tossiċità li tiġi osservata	Erga' ibda lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum
Imorru lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, hliet newtopenija, jiġu osservati	Erga' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża - 1 darba kuljum
Għal kull waqqgħa sussegwenti taht < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Imorru lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Erga' 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.

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-ghadam (l-ebda tossiċità ematoloġika għal mill-inqas 2 ċikli konsekuttivi: ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L b'għadd tal-plejtlits ta' ≥ 100 x 10⁹/L fil-bidu ta' ċiklu ġdid).

- Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone segwit minn lenalidomide u dexamethasone sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda f'pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapiant

Kura inizjali: Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun < 1.0 x 10⁹/L, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun < 50 x 10⁹/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/m² 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).

Kura li tkompli: 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. Il-kura għandha titkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

- *Passi biex tnaqqas 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
Jaqqgħu għal < 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Kompli l-kura b'lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

- *Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtropenija*

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqqgħu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 1 x 10 ⁹ /L meta n-newtropenija tkun l-unika tossiċità osservata	Kompli lenalidomide bid-doża tal-bidu darba kuljum
Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta jkunu osservati tossiċitajiet ematoloġiċi dipendenti fuq id-doża apparti n-newtropenija	Kompli lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum.

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija 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.

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

Il-kura b'Lenalidomide m'għandhiex tinbeda jekk l-ANC ikun ta' < 1.5 x 10⁹/L, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' < 75 x 10⁹/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-newtropenija 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

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
------------------	------------------

L-ewwel jaqgħu għal $< 25 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 25 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Erga' ibda lenalidomide u melphalan fil-livell tad-doża - 1
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 30 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Erga' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3) darba kuljum.

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtrogenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
L-ewwel jaqgħu għal $< 0.5 \times 10^9/L^a$ Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta n-newtrogenija tkun l-unika tossiċità li tiġi osservata	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Erga' ibda lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum
Imorru 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 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 0.5 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide 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, 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

Il-kura b'lenalidomide ma tridx 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 $< 30 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $30 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2 jew -3) darba kuljum. Tiegħu doża ta' inqas minn 5 mg darba kuljum.

Newtrogenija

Meta n-newtrofili	Kors rakkomandat
L-ewwel jaqgħu għal $< 0.5 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta n-newtrogenija hi l-unika tossiċità li tkun osservata	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Kompli lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum

Meta n-newtrofili	Kors rakkomandat
Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża li mhumiex oħrajn ikunu osservati	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $0.5 \times 10^9/L$ Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3) darba kuljum. Tiegħux doża ta' inqas minn 5 mg darba kuljum.

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija 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 majelodisplastici (Myelodysplastic syndromes, MDS)

Il-kura b'lenalidomide m'għandhiex tinbeda jekk l-ANC ikun ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $< 25 \times 10^9/L$.

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 $< 25 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal $\geq 25 \times 10^9/L$ - $< 50 \times 10^9/L$ f'mill-inqas 2 okkażjonijiet għal ≥ 7 ijiem jew meta l-għadd tal-plejtlits jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/L$ 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) - newtropenija*

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
Jaqqgħu għal $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide
Jiġu 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-ħtiġijiet tat-trasfużjoni jew, jekk il-pazjent ma jkollux trasfużjoni, žieda 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 hija 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
Jaqqhu għal $< 50 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura b'lenalidomide u wettaq Għadd Shih tad-Demm (Complete Blood Count, CBC) mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġghu 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 ijiem
Jerġghu 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) - newtropenija*

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

Limfoma follikulari (FL)

Il-kura 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 ta' kura. 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.

- *Tromboċitopenija*

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqgħu għal $< 50 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura 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 taht $50 \times 10^9/L$	Waqqaf il-kura 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 taht il-livell tad-doża -3.

- *Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtropenija*

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 il-kura 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 taht $1.0 \times 10^9/L$ 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 il-kura 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 -2, -3). Tagħtix doża taht il-livell tad-doża -3

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL) jew limfoma follikulari (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 ssir ilhom stampa tal-kimika tad-demmi b'testijiet fuq demmi 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 mmanigġjar mediku xieraq skont l-istandard lokali ta' kura, 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-demmi fil-ġimgħa jew kif indikat klinikament. Għandha tiġi pprovduta idratazzjoni minn ġol-vini b'mod vigoruż u mmanigġjar mediku xieraq skont l-istandard lokali ta' kura, 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'mediċini mhux sterojdi kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), kortikosterojdi u/jew analgeziċi narkotiċi għal tul ta' żmien limitat. F'pazjenti b'TFR ta' Grad 3 jew 4, waqqaf il-kura b'lenalidomide u ibda l-kura b'NSAIDs, kortikosterojdi u/jew analgeziċi narkotiċi. Meta t-TFR tonqos għal ≤ Grad 1 erġa' ibda l-kura b'lenalidomide fl-istess livell tad-doża għall-kumpliment taċ-ċiklu. Il-pazjenti jkunu jistgħu jiġu kkurati għal immanigġjar tas-sintomi skont il-gwida għall-kura 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, il-kura 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-imsierner, jew jekk ikun hemm suspett tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN – toxic epidermal necrosis) jew Reazzjoni tal-Mediċina 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 Accord 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 majelodisplastiki 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 eligibbli għal trapjant
Pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba li jkollhom 75 sena u aktar, għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel ma l-kura tiġi kkunsidrata (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 ċiklu ta' kura ta' 28 jum.

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

F'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla li jkollhom 75 sena u aktar, li rċievew lenalidomide, kien hemm inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-twaqqif tal-kura.

It-terapija kombinata ta' lenalidomide kien ittollerata inqas f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba, li kellhom aktar minn 75 sena meta mqabbla mal-popolazzjoni żagħżuġha. Dawn il-pazjenti waqfu b'rata oghla 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 wahda 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 majelodisplastici

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Għal pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle ikkurati b'lenalidomide, ma giet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà u l-effikaċja bejn pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom taht 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 taht il-65 sena. Ma giet osservata l-ebda differenza ġenerali fl-effikaċja bejn iż-żewġ gruppi ta' etajiet.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Lenalidomide jitneħħa b'mod primarju mill-kliewi; pazjenti bi gradi akbar ta' indeboliment tal-kliewi jista' jkollhom indeboliment fit-tolleranza għall-kura (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 majelodisplastici, limfoma taċ-ċelluli mantle jew limfoma follikulari.

L-aġġustamenti fid-doża li ġejjin huma rakkomandati fil-bidu tat-terapija u matul il-kura għal pazjenti b'indeboliment moderat jew sever fil-funzjoni renali jew jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

M'hemm l-ebda esperjenzi ta' provi ta' fażi 3 prova b'Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (ESRD - End Stage Renal Disease) (CLCr < 30 mL/min, li jeħtieġ id-dijaliżi).

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 (CLCr < 30 mL/min, li ma teħtieġx id-dijaliżi)	7.5 mg darba kuljum ² 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (ESRD) (CLCr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijaliżi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijaliżi, id-doża għandha tingħata wara d-dijaliżi.

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'pazjiżi fejn il-kapsula ta' 7.5 mg hi disponibbli.

Sindromi majelodisplastici

Funzjoni tal-kliewi (CLCr)	Aġġustament 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 (CLCr < 30 mL/min, li ma jeħtieġx id-dijaliżi)	Doża tal-bidu	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża	2.5 mg kull jumejn

	-1*	(jiem 1 sa 28 tač-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża	2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa
	-2*	(jiem 1 sa 28 tač-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Doża tal-bidu	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 tač-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD) (CLCr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijalizi)	Livell tad-doża	2.5 mg kull jumejn
	-1*	(jiem 1 sa 28 tač-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża	2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa
Fil-jiem tad-dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-dijalizi	-2*	(jiem 1 sa 28 tač-ċikli ripetuti ta' 28 jum)

* Passi rakkomandati għat-tnaqqis tad-doża matul il-kura u l-bidu tal-kura mill-ġdid biex timmaniġġja newtopenija 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 tač-ċelluli mantle

Funzjoni renali (CLCr)	Aġġustament fid-doża (jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment moderat renali ($30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ mL/min}$)	10 mg darba kuljum ¹
Indeboliment sever renali (CLCr < 30 mL/min, li ma teħtieġx id-dijalizi)	7.5 mg darba kuljum ² 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (<i>End Stage Renal Disease</i> (ESRD)) (CLCr < 30 mL/min, li teħtieġ 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-il mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ma jkunx qed jirrispondi għall-kura u qed jittollera l-kura.

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

Limfoma follikulari

Funzjoni tal-kliewi (CLCr)	Aġġustament 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 (CLCr < 30 mL/min, li ma jeħtieġx id-dijalizi)	5 mg darba kuljum
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) (CLCr < 30 mL/min, li jeħtieġ id-dijalizi)	5 mg darba kuljum. F'jiem ta' dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-dijalizi.

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

² Għal pazienti fuq doża tal-bidu ta' 10 mg, f'każ ta' tnaqqis fid-doża għall-immaniġġjar ta' newtopenija 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.

Wara l-bidu tat-terapija b'lenalidomide, tibdil sussegwenti fid-doża ta' lenalidomide f'pazienti b'indebolimenti fil-kliewi għandu jkun ibbażat fuq it-tolleranza tal-pazjent individwali għall-kura, kif deskritt hawn fuq.

Pazienti b'indeboliment tal-fwied

Lenalidomide għadu ma kienx studjat formalment f'pazienti 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 ibsin Lenalidomide Accord għandhom jittiehdu mill-halq bejn wiehded u iehor fl-istess hin fil-jiem skedati. Wiehded m'għandux jiftaħ, jaqsam il-kapsuli jew jomgħodhom. Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ, preferibbilment mal-ilma, mal-ikel jew mingħajru.

Hu rakkomandat li tagħfas biss fuq tarf wieħed tal-kapsula biex tneħhiha 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 wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa tqal.
- Nisa li jista' jkollhom tfal, hlief jekk il-kundizzjonijiet kollha tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala jkunu 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 tibda l-kura.

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 ipprođuča 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 jkunu ssodisfati mill-pazjenti kollha, hlief jekk hemm evidenza affidabbli li l-pazjenta ma jistax ikollha tfal.

Kriterji għal nisa li ma jistax ikollhom tfal

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

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

Pariri

Għal nisa li jista' jkollhom tfal, lenalidomide hu kontra-indikat hlief jekk ikunu ssodisfati dawn kollha li ġejjin:

- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku mistenni lit-tarbija mhix imwielda
- Hi tifhem il-ħtieġa għal kontraċezzjoni effettiva mingħajr interruzzjoni, mill-inqas 4 ġimgħat qabel tibda l-kura, matul il-perijodu kollu tal-kura, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmim tal-kura
- Anki jekk mara li jista' jkollha tfal ikollha l-amenorreia, trid issegwi l-pariri kollha dwar kontraċezzjoni effettiva
- Hi għandha tkun kapaċi li tkun konformi b'miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva
- Hi nfurmata u tifhem il-konsegwenzi potenzjali tat-tqala u l-ħtieġa li tiehu parir malajr jekk hemm riskju ta' tqala
- Hi tifhem il-ħtieġa li tibda l-kura malli tingħata lenalidomide wara test tat-tqala negattiv
- Hi tifhem il-ħtieġa u taċċetta li tagħmel test tat-tqala mill-inqas kull 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 il-kura, 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 prekawzzjoni 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:

- Jifhem r-riskju teratoġeniku mistenni jekk jagħmlu attività sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal
- Jifhem 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 il-kura u għal mill-inqas 7 ijiem wara l-interruzzjonijiet tad-doża u/jew il-waqfien tal-kura.
- Jifhem li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li hu jkun qed jieħu lenalidomide jew ftit wara li jkun waqaf jieħu lenalidomide, 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, hlief 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 majelodisplastiki u limfoma taċ-ċelluli mantle li jkunu qed jieħdu lenalidomide waħdu, it-tehid 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 wiehed 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 il-kura flimkien ma' dexamethasone (ara sezzjoni 4.5).

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

Sistemi ta' go l-utru li jerħu r-ram ġeneralment mhuwiex rakkomandati minhabba r-riskji potenzjali ta' infezzjoni fil-ħin tal-inserzjoni u t-telf ta' demm mestwali li jista' jikkomprometti pazjenti b'newtropenija jew bi tromboċitopenija.

Ittestjar ghat-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 taht. Din il-htieġa tinkludi nisa li jista' jkollhom tfal li jipprattikaw astinenza sesswali assoluta u kontinwa. Idealment, l-ittestjar ghat-tqala, il-hruġ tar-riċetta u l-ġhoti tal-medicina għandhom isehhu fl-istess jum. L-ġhoti ta' lenalidomide lin-nisa li jista' jkollhom tfal għandu jsehh fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta.

Qabel ma tibda l-kura

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, għaladarba l-pazjenta kienet tuża kontraċezzjoni effettiva għal mill-inqas 4 ġimgħat. It-test irid jiżgura li l-pazjenta ma tkunx tqila meta tibda l-kura b'lenalidomide.

Seqwitu u t-tmiem tal-kura

Test tat-tqala li jkun sorveljat medikament għandu jkun ripetut mill-inqas kull 4 ġimgħat, inkluż mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tal-kura, 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 jiehdu lura kwalunkwe kapsuli mhux użati lill-ispizjar tagħhom fit-tmiem tal-kura għal rimi bla periklu.

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm, semen jew sperma matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tal-kura b'lenalidomide.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula.

Nisa tqal jew li jissuspettaw 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 ghat-Tqegħid fis-Suq ser jipprovdi materjal edukattiv lill-professjonisti fil-qasam tas-saħħa biex isahhah it-twissijiet dwar it-teratoġenicità mistennija ta' lenalidomide, biex jipprovdi parir fuq il-kontraċezzjoni qabel ma jinbada t-trattament, u biex jipprovdi gwida fuq il-htieġa għall-ittestjar ghat-tqala. Min jikteb ir-riċetta jrid jinforma lill-pazjent 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 kif miftiehem ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. B'kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali, ġie implimentat programm ta' aċċess ikkontrollat li jinkludi l-użu ta' kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti għal kontrolli tal-ġhoti tar-riċetta u/jew ta' tqassim tal-medicina, u l-ġbir ta' informazzjoni fir-rigward tal-indikazzjoni sabiex l-użu off-label jiġi mmonitorjat fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar ghat-tqala, il-hruġ tar-riċetta u l-ġhoti tal-medicina għandhom isehhu fl-istess jum. L-ġhoti 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 johorġu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' kura 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' kura ta' 12-il ġimgħa.

Twissijiet speċjali ohrajn 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 mminimizzati 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-bieċa 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, il-kura b'lenalidomide mogħti waħdu kienet assoċjata ma' riskju aktar baxx ta' tromboemboliżmu venuż (il-bieċa 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 wieħed jipprova jimminimizza l-fatturi modifikabbli kollha ta' riskju (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidimja). L-ghoti 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 ohrajn 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. Konċentrazzjoni tal-emoglobina ta' aktar minn 12 g/dl għandha twassal għat-twaqqif ta' sustanzi eritropojetiki.

Il-pazjenti u tobba huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu kura medika jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider, nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn. Mediċini 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, il-kura trid titwaqqaf u tinbeda terapija standard kontra l-koagulazzjoni. Meta l-pazjent ikun ġie stabbilizzat fuq kura kontra l-koagulazzjoni, u kwalunkwe kumplikazzjonijiet tal-avveniment tromboemboliku jkunu ġew immaniġġjati, il-kura b'lenalidomide tista' terġa' tinbeda bid-doża oriġinali li tiddependi fuq evalwazzjoni tal-benefiċċji/riskji involuti. Il-pazjent għandu jkompli l-kura kontra l-koagulazzjoni matul il-kors tal-kura b'lenalidomide.

Pressjoni tad-demem pulmonari

Każijiet ta' pressjoni għolja pulmonari, xi whud 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.

Newtropenija u tromboċitopenija

It-tossicitajiet maġġuri li jillimitaw id-doża ta' lenalidomide jinkludu n-newtropenija 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 tal-kura 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 ta' 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 ta' matul ċiklu 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' newtropenija, it-tabib għandu jikkunsidra l-użu ta' fatturi tat-tkabbir fl-immaniġġjar tal-pazjent. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw episodji ta' deni immedjament. 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 friġ, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali fl-istess hin suxxettibbli li jinduċu hrug ta' demm (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraġiċi). L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' sustanzi oħrajn li jrażżnu 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 rrapportati wara doża għolja ta' melphalan u ASCT (HDM/ASCT) kif ukoll avvenimenti mill-perjodu ta' kura ta' manteniment. It-tieni analiżi identifikat l-avvenimenti li seħħew wara l-bidu tal-kura ta' manteniment. F'IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi kienu mill-perjodu ta' manteniment biss.

B'mod ġenerali, newtropenija ta' Grad 4 giet osservata bi frekwenza oġġla 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 tal-kura ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 16.4% vs 0.7% f'IFM 2005-02, rispettivament). AEs ta' newtropenija li jiżviluppaw mill-kura 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. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 giet 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 tal-kura ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 0.3% vs 0% f'IFM 2005-02, rispettivament). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw fil-pront episodji ta' deni, għax interruzzjoni tal-kura u/jew tnaqqis fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 giet osservata bi frekwenza oġġla 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 tal-kura 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 hin suxxettibbli li jinduċu fsada (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraġiċi).

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

Newtropenija ta' grad 4 kienet osservata bi frekwenza aktar baxxa fil-fergħa ta' lenalidomide flimkien ma' bortezumib u dexamethasone (RVd) meta mqabbla mal-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragun (2.7% kontra 5.9%) fl-istudju SWOG S0777. Newtropenija 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 jirrapportaw fil-pront episodji ta' deni; għax interruzzjoni tal-kura 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 paragunar (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

Newtropenija 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% fl-Rd [kura kontinwa] u b'Rd18 [kura għal 18-il ċiklu ta' erba' ġimgħat] meta mqabbla ma' 15% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtropenija 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' newtropenija 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' newtropenija 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' newtropenija 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' newtropenija 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' newtropenija 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 oghla 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 oghla ta' newtropenija ta' Grad 3 jew 4 meta mqabbla ma' pazjenti fil-parti tal-istudju bil-

placebo/rituximab. Newtrogenija bid-deni u trombocitopenija 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 tinbeda l-kura. 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 għall-kura ta' majeloma multipla ddijanjustikata għall-ewwel darba.

L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' bortezomib u dexamethasone għol-vini f'pazjenti b'majeloma multipla huwa assoċjat ma' frekwenza ogħla ta' newropatija periferali. Il-frekwenza kienet aktar baxxa meta bortezomib ingħata taħt il-gilda. Għal informazzjoni addizzjonali, ara Sezzjoni 4.8 u l-SmPC għal bortezomib.

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 jsejnhu. Ġew 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 il-kura. Għandu jkun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu introdotti għal lenalidomide. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, speċjalment matul l-ewwel ciklu 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-dijanosi 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 rakkommandati. Il-pazjenti għandhom ikunu idratati tajjeb u jirċievu profilassi għal TLS, flimkien ma' stampa tal-kimika tad-demem kull ġimgħa matul l-ewwel ciklu jew għal żmien itwal, skont kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Ammont ta' tumur

- Limfoma taċ-ċelluli mantle

Lenalidomide mhuwiex rakkommandat għall-kura ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur jekk għażliet ta' kura alternattiva jkunu 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 joghġbok 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 ttrattati 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-imsiema, jew jekk ikun hemm suspett ta' SJS, TEN jew DRESS, u m'għandux jerga' 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.

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 mhumieħ eliġibbli għal trapjant, ġiet osservata zieda ta' 4.9 darbiet fir-rata ta' inċidenza 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 zieda ta' 2.12 darbiet fir-rata ta' inċidenza ta' tumur solidu SPM f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide (9 ċikli) flimkien ma' melphalanin 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 zieda ta' 1.3 darbiet 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 tumor 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' ġiex ikkaratterizzat kompletament, wiehed għandu jzommu f'moħħu meta jikkunsidra u juża lenalidomide 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 tinbeda l-kura 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 il-kura billi jużaw screening standard tal-kanċer għall-okkorrenza ta' SPM u jibdeu il-kura 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-trasfuzjoni u li għandhom anormalità ta' Del (5q). F'analisi 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 majelojda akuta (AML). F'analisi 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 b'pożittività 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 rikaduta/refrattarja li kien jinkludi pazjenti b'limfoma follikulari ma giet osservata l-ebda żieda fir-riskju ta' SPMs fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar placebo/ rituximab. SPM ematologiċi 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-inċidenza ta' SPMs ematologiċi flimkien ma' tumuri solidi (bl-esklużjoni ta' tumuri tal-ġilda li mhumex 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 mhumex 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 tiġi kkunsidrata l-kura 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-mekkaniżmi ta' epatotossiċità 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 kura 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 reġġgħu lura għal-linja bażi, kura b'doża iktar baxxa tista' tiġi kkunsidrata.

Lenalidomide jitneħħa mill-kliewi. Hu importanti li taġġusta d-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sabiex tevita livelli fil-plażma li jistgħu jżidu r-riskju u l-frekwenza għal reazzjonijiet avversi ematologiċi jew epatotossiċità. 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 pnemonja. Rata oġġla ta' infezzjonijiet giet osservata b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone milli b'MPT f'pazjenti b'NDMM li mhumex 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-kuntast 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 mmanigġjar 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.

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

Xi whud 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 tal-kura b'lenalidomide u kura antivirali adegwata.

L-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B għet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide li fil-passat kienu infettati bil-virus tal-epatite B. Xi whud minn dawn il-każijiet aggravaw għal insuffiċjenza akuta tal-fwied u rriżultaw fit-twaqqif ta' lenalidomide u kura antivirali adegwata. L-istat tal-virus tal-epatite B għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbeda l-kura b'lenalidomide. Għal pazjenti li jkunu pożittivi għal infezzjoni bl-HBV, konsultazzjoni ma' tabib b'kompetenza fil-kura 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.

- Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjożtika għall-ewwel darba

Kien hemm rata oghla 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 ≤ 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 ≤2 jew CLcr < 60 mL/min (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Katarretti

Il-katarretti ġew irrappurtati bi frekwenza oghla 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.

Leukoencefalopatija multifokali progressiva (PML)

Ġew irrappurtati każijiet ta' iewkoencefalopatija multifokali progressiva (multifocal leukoencephalopathy, PML), inkluż każijiet fatali, b'lenalidomide. PML għet irrappurtata diversi xhur għal diversi snin wara l-bidu tal-kura b'lenalidomide. Il-każijiet ġeneralment ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dexamethasone konkomitanti jew kura b'kimoterapija immunosoppressiva oħra qabel. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti f'intervalli regolari u għandhom jikkunsidraw PML fid-dijanjożi differenti f'pazjenti b'sintomi newroloġiċi, sinjali jew sintomi konjittivi jew tal-imġiba godda jew li jiggravaw. Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati wkoll biex jinfurmaw lis-sieheb tagħhom jew lill-persuni li jieħdu hsiebhom dwar il-kura tagħhom, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jkunx jaf bihom.

L-evalwazzjoni għal PML għandha tiġi bbażata fuq eżami newroloġiku, immaġni ta' reżonanza manjetika tal-moħħ u analiżi tal-fluwidu ċerebrospinali għal DNA tal-virus JC (JCV) permezz ta' reazzjoni tal-katina tal-polimerazi (polymerase chain reaction, PCR) jew bijopsija tal-moħħ bi ttestjar għal JCV. PCR ta' JCV negattiv ma jeskludix PML. Jistgħu jiġu ġġustifikati segwitu addizzjonali u evalwazzjoni jekk ma tkun tista' tiġi stabbilita l-ebda dijanjożi alternattiva.

Jekk tiġi suspettata PML, dożaġġ ulterjuri għandu jiġi sospiż sakemm PML tkun għet eskluża. Jekk tiġi kkonfermata PML, lenalidomide għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Intolleranza għal lactose

Il-kapsuli ibsin Lenalidomide Accord fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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

Sustanzi eritropojetici, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jżidu r-riskju ta' trombożi, bhat-terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jintużaw bl-attenzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu lenalidomide ma' dexamethasone (ara sezzjoni 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'epatociti umani, lenalidomide, f'diversi konċentrazzjonijiet li kienu ttestjati, ma stimula 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 jingħata waħdu. Madankollu, dexamethasone hu magħruf li hu induttur minn dgħajfef 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 il-kura. Miżuri effettivi għandhom jittiehdu biex it-tqala tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Warfarin

L-ghoti 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-ghoti 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 (kura fl-istess ħin b'dexamethasone). Dexamethasone hu induttur minn dgħajfef sa moderat tal-enzimi u l-effett tiegħu fuq warfarin mhuwiex magħruf. Il-monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjoni ta' warfarin hu rakkomandat matul il-kura.

Digoxin

L-ghoti 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 oġġla ta' lenalidomide u kura fl-istess ħin b'dexamethasone). Għalhekk, il-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta' digoxin hu rakkomandat matul il-kura b'lenalidomide.

Statins

Hemm żieda fir-riskju ta' rabdomijoloji meta statins jiġu mogħtija ma' lenalidomide, liema riskju jista' jkun sempliċiment addizzjonali. Monitoraġġ imsaħħaħ kliniku u mil-laboratorju hu meħtieġ, speċjalment matul l-ewwel ftit ġimgħat tal-kura.

Dexamethasone

L-ghoti 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-ghoti 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-ghoti flimkien ta' lenalidomide ma jibdilx 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), hlief 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, il-kura trid titwaqqaf u l-pazjenta tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir. Jekk it-tqala ssehh f' siehba ta' pazjent raġel li jkun qed jiehu lenalidomide, hu rakkomondat li s-siehba tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir.

Lenalidomide jinsab fis-semen uman f' livelli estremament baxxi matul il-kura, 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-kliewi, il-pazjenti rġiel kollha li jkunu qed jieħdu lenalidomide għandhom jużaw il-kondoms sakemm iddum il-kura, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal ġimgħa wara l-waqfien tal-kura, 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 iproduċa malformazzjoni fix-xadini simili għal dawk deskritti b' thalidomide (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, effett teratoġeniku ta' lenalidomide hu mistenni u lenalidomide huwa kontra-indikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk lenalidomide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider. Għalhekk it-treddiġh 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-superficcje tal-ġisem) ma pproduċiet l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità u l-ebda tossicità 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 deskritt f' Tabella 1 kienu jinkludu avvenimenti rappurtati wara HDM/ASCT kif ukoll avvenimenti mill-perjodu ta' kura ta' manteniment. It-tieni analiżi li identifikat l-avvenimenti li sehhew wara l-bidu tal-kura ta' manteniment tissuggerixxi li l-frekwenzi deskritti f' Tabella 1 jistgħu jkunu oghla minn dawk osservati attwalment matul il-perjodu ta' kura 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 tal-kura 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 placebo kienu newtopenija (60.8%), bronkite (47.4%), dijarea (38.9%), nażofaringite (34.8%), spażmi tal-muskoli (33.4%), lewkopenija (31.7%), astenija (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 placebo kienu newtopenija (79.0% [71.9% wara l-bidu tal-kura 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%]).

Pazienti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba li mhumiex eligibbli 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 għol-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: pazienti li ma jkunux eligibbli 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: pazienti li ma jkunux eligibbli 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 placebo (MPR+p) milli b'melphalan, prednisone u placebo segwiti minn placebo (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: pazienti b'mill-inqas terapija waħda fil-passat

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

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

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

L-iktar reazzjonijiet avversi li sehhew b'mod aktar frekwenti b'lenalidomide u dexamethasone milli minn placebo u dexamethasone fil-provi klinici multipli migbura li saru b'lenalidomide dwar il-majeloma (MM-009 u MM-010) kienu gheja kbira (43.9%), newtropsenja (42.2%), stitikezza (40.5%), dijarea (38.5%), bugħawwieg fil-muskoli (33.4%), anemija (31.4%), tromboцитopenija (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 placebo matul il-fażi double-blind tal-istudju.

Il-bicča l-kbira tar-reazzjonijiet avversi kellhom tendenza li jseħhu 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).
- Newtropsenja ta' grad 3 jew 4, newtropsenja bid-deni u tromboцитopenija ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4).

L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew osservati b'mod komuni li sehhew b'mod iktar frekwenti fil-gruppi ta' lenalidomide meta mqabbla mal-parti tal-istudju tal-kontroll fl-istudju ta' fażi 3 kienu newtropsenja (76.8%), tromboцитopenija (46.4%), dijarea (34.8%), stitikezza (19.6%), dardir (19.6%), ħakk (25.4%), raxx (18.1%), gheja 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 fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (ara sezzjoni 5.1).

Barra minn hekk, Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina mill-istudju ta' appoġġ MCL-001 ġew inklużi 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:

- Newtropsenja (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 newtropsenja (50.9%), anemija (28.7%), dijarea (22.8%), gheja (21.0%), stitikezza (17.4%), deni 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' tumor 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 ċiklu ta' kura 1, 11/81 (14%) ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumor 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' tumor matul ċiklu ta' kura 1 fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kienet avvenimenti avversi, 7/11 (64%).

Ammont għoli ta' tumor ġie definit 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:

- Newtropenija 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 newtropenija (58.2%), dijarea (30.8%), lewkopenija (28.8%), stitikezza (21.9%), sogħla (21.9%) u għeja (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 tal-kura fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u kompliet 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	<u>Komuni ħafna</u> Pnewmonja^{◊,a}, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni newtrogenika, Bronkite[◊], Influenza[◊], Gastroenterite[◊], Sinusite, Nażofaringite, Rinite <u>Komuni</u> Infezzjoni[◊], Infezzjoni fl-passaġġ tal-awrina^{◊,*}, Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni fil-pulmun[◊]	<u>Komuni ħafna</u> Pnewmonja^{◊,a}, Infezzjoni newtrogenika <u>Komuni</u> Sepsis^{◊,b}, Batteremija, Infezzjoni fil-pulmun[◊], Infezzjoni batterjali fin-naħa t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Bronkite[◊], Influenza[◊], Gastroenterite[◊], Herpes zoster[◊], Infezzjoni[◊]
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<u>Komuni</u> Sindrome majelodisplastiku^{◊,*}	
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni ħafna</u> Newtrogenija^{^,◊}, Newtrogenija bid-deni^{^,◊}, Tromboċitopenija^{^,◊}, Anemija, Lewkopenija[◊], Limfopenija	<u>Komuni ħafna</u> Newtrogenija^{^,◊}, Newtrogenija bid-deni^{^,◊}, Tromboċitopenija^{^,◊}, Anemija, Lewkopenija[◊], Limfopenija <u>Komuni</u> Panċitopenija[◊]
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni ħafna</u> Ipokalemija	<u>Komuni</u> Ipokalemija, Deidratazzjoni
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni ħafna</u> Parestesija <u>Komuni</u> Newropatija periferali^c	<u>Komuni</u> Ugħigh ta' ras
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Embolizmu pulmonari^{◊,*}	<u>Komuni</u> Trombozi tal-vini profondi^{^,◊,d}
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<u>Komuni ħafna</u> Sogħla <u>Komuni</u> Qtuġh ta' nifs[◊], Imnieher inixxi	<u>Komuni</u> Qtuġh ta' nifs[◊]
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni ħafna</u> Dijarea, Stitikezza, Ugħigh addominali Dardir <u>Komuni</u> Rimettar, Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq	<u>Komuni</u> Dijarea, Rimettar, Dardir
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Komuni ħafna</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' Taht il-Ġilda	<u>Komuni ħafna</u> Raxx, Ġilda xotta	<u>Komuni</u> Raxx, Ħakk

Klassi tas-sistemi u tal-organi/Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Disturbi Muskuluskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni hafna</u> Spazmi tal-muskoli <u>Komuni</u> Mijalgja, Uğigh muskuloskeletalriku	
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni hafna</u> Gheja kbira, Astenija, Deni	<u>Komuni</u> Gheja, Astenija

[◊] Reazzjonijiet avversi rappurtati bħala 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 pneumocistite 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 vena

Sommarju tabulat għal monoterapija f'MM

It-tabella li ġejja nkisbet minn dejta miġbura matul l-istudji ta' majeloma multipla b'terapija kombinata. Id-dejta ma gietx aġġustata skont it-tul ta' żmien akbar tal-kura fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u kompliet sal-progressjoni tal-marda kontra l-partijiet tal-istudju dwar il-komparatur fil-istudji pivotali tal-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-Organ / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni hafna</u> 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 ħafna</u> Newtropsenja ^{^,◊,◊◊} , Tromboċitopenja ^{^,◊,◊◊} , Anemija [◊] , Disturb emorraġiku [^] , Lewkopeniji, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropsenja bid-deni ^{^,◊} , Panċitopenja [◊] <u>Mhux komuni</u> Emolisi, Anemija emolitika awtoimmuni, Anemija emolitika	<u>Komuni ħafna</u> Newtropsenja ^{^,◊,◊◊} , Tromboċitopenja ^{^,◊,◊◊} , Anemija [◊] , Lewkopenija, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropsenja bid-deni ^{^,◊} , Panċitopenja [◊] , 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> Ipotiroidiżmu	
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni ħafna</u> Ipokalemija ^{◊,◊◊} , Iperglicemija, Ipoglicemija, Ipokalcemija [◊] , Iponatremija [◊] , Deidratazzjoni ^{◊◊} , Nuqqas t'aptit ^{◊◊} , Tnaqqis fil-piż <u>Komuni</u> Ipomanjesemija, Iperuikaemija, Iperkalcemija ⁺	<u>Komuni</u> Ipokalemija ^{◊,◊◊} , Iperglicemija, Ipokalcemija [◊] , Dijabete mellitus [◊] , Ipofosfatemija, Iponatremija [◊] , Iperurikemija, Gotta, Deidratazzjoni ^{◊◊} , Nuqqas ta' aptit ^{◊◊} , Tnaqqis fil-piż
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni ħafna</u> Depressjoni, Nuqqas ta' rqad <u>Mhux komuni</u> Telf ta' libido	<u>Komuni</u> Dipressjoni, Nuqqas ta' rqad

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi fil-Kliwi u fis-Sistema Urinarja	<u>Komuni hafna</u> Insuffiċjenza tal-kliwi (li tinkludi dik akuta) ^{0,00} <u>Komuni</u> Ematurja [^] , Żamma tal-awrina, Inkontinenza urinarja <u>Mhux komuni</u> Sindrome ta' Fanconi miksub	<u>Mhux komuni</u> Nekrozi tubulari tal-kliwi
Disturbi fis-Sistema Riproduttiva u fis-Sider	<u>Komuni</u> Anormalità erettili	
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni hafna</u> Għeja kbira ^{0,00} , Edema (li tinkludi edema periferali), Deni ^{0,00} , Astenja, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni, sogħla, majalġja, uġiġh muskuloskelettriku, uġiġh ta' ras u tertir) <u>Komuni</u> Uġiġh fis-sider ^{0,00} , Letargija	<u>Komuni hafna</u> Għeja ^{0,00} <u>Komuni</u> Edema periferali, Deni ^{0,00} , Astenja
Investigazzjonijiet	<u>Komuni hafna</u> Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm <u>Komuni</u> Żieda fil-proteina C reattiva	
Korriment u Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura	<u>Komuni</u> Waqgħat, Kontużjoni [^]	

⁰⁰Reazzjonijiet avversi rappurtati 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

⁰Reazzjonijiet avversi rappurtati 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 rappurtat 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 rappurtat fi prova klinika f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata 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 Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
---	-------------------------	-----------------------------

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	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 ^{^,◊} , Anemija [◊] , Lewkopenija	<u>Komuni hafna</u> Tromboċitopenija ^{^,◊} , Newtrogenija ^{^,◊} , Anemija [◊] , Lewkopenija <u>Komuni</u> Newtrogenija bid-deni ^{^,◊}
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni hafna</u> Ipotiroidiżmu	
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, trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari ^{^,◊}
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<u>Komuni hafna</u> Tinfaraġ [^]	
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni hafna</u> Dijarea [◊] , Uġiġħ addominali (li jinkludi wġiġħ fil-parti ta' fuq), Dardir, 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' Taht il-Ġilda	<u>Komuni hafna</u> Raxxijiet, Ġilda Xotta, Ħakk	<u>Komuni</u> Raxxijiet, Ħakk

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> Spazmi tal-muskoli, Uġiġħ muskuloskelettriku (li jinkludi wġiġħ fid-dahar [◊] u fl-estremajiet), Artralġja, Majalġja	<u>Komuni</u> Uġiġħ fid-dahar [◊]
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliewi [◊]
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni ħafna</u> Gheja, 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

◊Avvenimenti avversi rrapportati bħala serji fi provi kliniċi dwar sindromi majelodisplastiki

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

Algoritmu applikat għall-inkluzjoni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC): L-avvenimenti avversi minhabba l-mediċina (ADRs) kollha li nkisbu mill-algoritmu mill-istudju ta' fażi 3 huma inkluzi fl-SmPC tal-UE. Għal dawn l-ADRs, tliet taq 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 oġġla milli fl-istudju ta' fażi 3, l-avveniment kien inkluz fl-SmPC tal-UE fil-frekwenza li seħħ fl-istudju ta' fażi 2.

#Algoritmu applikat għal sindromi majelodisplastiki:

- Studju ta' fażi 3 dwar sindromi majelodisplastiki (popolazzjoni tas-sigurtà double-blind, differenza bejn lenalidomide 5/10 mg u placebo skont il-kors tad-dożaġġ inizjali li seħħ f' mill-inqas 2 individwi)
 - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura b' $\geq 5\%$ tal-individwi f' lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 2% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-placebo.
 - 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.
 - 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
 - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura b' $\geq 5\%$ tal-individwi kkurati b' lenalidomide
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura f' 1% tal-individwi kkurati b' lenalidomide
 - 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 Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni ħafna</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) [◊] , Nażofaringite, Pnewmonja [◊] <u>Komuni</u> Sinusitis	<u>Komuni</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi) [◊] , Pnewmonja [◊]

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>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur, Kanċer skwamuż tal-ġilda ^{^,◊} , Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,◊}
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni ħafna</u> Tromboċitopenija [^] , Newtropsenija ^{^,◊} , Lewkopenija [◊] , Anemija [◊] <u>Komuni</u> Newtropsenija bid-deni ^{^,◊}	<u>Komuni ħafna</u> Tromboċitopenija [^] , Newtropsenija ^{^,◊} , Anemija [◊] <u>Komuni</u> Newtropsenija bid-deni ^{^,◊} , Lewkopenija [◊]
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni ħafna</u> Tnaqqis fl-aptit, Tnaqqis fil-piż Ipokalemija <u>Komuni</u> Deidratazzjoni [◊]	<u>Komuni</u> Deidratazzjoni [◊] , Iponatremija, Iperglicemija
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni</u> Insomnija	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni</u> Tibdil fis-sens tat-togħma, Uġiġh ta' ras, Newropatija periferali	<u>Komuni</u> Newropatija sensorjali periferali, Letarġija
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> Avvenimenti tromboemboliċi venużi [◊] , trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari ^{^,◊} , Pressjoni baxxa [◊]
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<u>Komuni ħafna</u> Dispnea [◊]	<u>Komuni</u> Dispnea [◊]
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni ħafna</u> Dijarea [◊] , Dardir [◊] , Rimettar [◊] , Stitikezza <u>Komuni</u> Uġiġh addominali [◊]	<u>Komuni Ħafna</u> Dijarea [◊] , Uġiġh addominali [◊] , Stitikezza
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda	<u>Komuni ħafna</u> Raxxijiet (li jinkludu dermatite allergika), Ħakk <u>Komuni</u> Għaraq matul il-lejl, Ġilda Xotta	<u>Komuni</u> Raxxijiet
Disturbi Muskuluskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni ħafna</u> Spažmi tal-muskoli, Uġiġh fid-dahar <u>Komuni</u> Artralġja, Majalġja, Dgħufija fil-muskoli [◊]	<u>Komuni</u> Uġiġh fid-dahar, Dgħufija fil-muskoli [◊] , Artralġja, Uġiġh fl-estremajiet

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi fil-Kliwi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliwi [◊]
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni</u> ħafna Għeja, Astenja [◊] , Edema periferali, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni [◊] , sogħla) <u>Komuni</u> Tkexkix ta' bard	<u>Komuni</u> Deni [◊] , Astenija [◊] , Għeja

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

[◊]Avvenimenti avversi rrapportati bhala 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
 - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura f'≥ 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
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura f'≥ 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
 - L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw mill-kura f'≥ 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
 - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mill-kura b'≥ 5% tal-individwi
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li żviluppaw mill-kura rrapportati fi 2 jew aktar individwi
 - 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 [◊] , Influenza, Bronkite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	<u>Komuni</u> Pnewmonja [◊] , Sepsis [◊] , Infezzjoni fil-pulmun, Bronkite, Gastroenterite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite [◊]
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<u>Komuni</u> ħafna Aggravament tat-tumur [^] <u>Komuni</u> Karċinoma taċ-ċelluli Skwamużi tal-Gilda ^{◊, ^, +}	<u>Komuni</u> Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^, ◊}

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> Newtropsenija ^{^,^} , Anemija [^] , Tromboċitopenija [^] , Lewkopenija ^{**} Limfopenija ^{***}	<u>Komuni hafna</u> Newtropsenija ^{^,^} <u>Komuni</u> Anemija [^] , Tromboċitopenija [^] , Newtropsenija bid-deni [^] , Panċitopenija, Lewkopenija ^{**} , Limfopenija ^{***}
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni hafna</u> Tnaqqis fl-aptit, Ipokalemija <u>Komuni</u> Ipofosfatemija, Deidratazzjoni	<u>Komuni</u> Deidratazzjoni, Iperkalċemija [^] , Ipokalemija, Ipofosfatemija, Iperurikemija
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni</u> Depressjoni, Nuqqas ta' rġad	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni hafna</u> Uġiġ 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, Toraciċi u Medjastinali	<u>Komuni hafna</u> Dispnea [^] , Sogħla <u>Komuni</u> Uġiġ orofaringeali, Disfonija	<u>Komuni</u> Dispnea [^]
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni hafna</u> Uġiġ addominali [^] , Dijarea, Stitikezza, Dardir, Rimettar, Dispepsja <u>Komuni</u> Uġiġ fil-parti ta' fuq tal-addome, Stomatite, Ħalq xott	<u>Komuni</u> Uġiġ addominali [^] , Dijarea, Stitikezza, Stomatite
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda	<u>Komuni hafna</u> Raxx*, Ħakk <u>Komuni</u> Ġilda xotta, Għaraq matul il-lejl, Ħmura	<u>Komuni</u> Raxx*, Ħakk
Disturbi Muskuloskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni hafna</u> Spazmi tal-muskoli, Uġiġ fid-dahar, Artralġja <u>Komuni</u> Uġiġ fl-estremittajiet, Dghufija fil-muskoli, Uġiġ muskuloskelettriku, Majalġja, Uġiġ fl-għonq	<u>Komuni</u> Dghufija fil-muskoli, Uġiġ fl-għonq

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Disturbi fil-Kliwi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Hsara akuta tal-kliwi [◇]
Disturbi Ġenerali u Kundizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni ħafna</u> Deni, Għeja, Astenja, Edima periferika <u>Komuni</u> Telqa, Tkexxix ta' bard	<u>Komuni</u> Għeja, 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 mill-kura 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 mill-kura 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 mill-kura 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 mill-kura b'≥ 5.0% tal-individwi
- ADRs ta' Grad 3/4 ta' NHL-008- L-avvenimenti avversi kollha ta' Grad 3/4 li żviluppaw mill-kura u li ġew irrappurtati f'≥ 1.0% tal-individwi
- ADRs Serji ta' NHL-008- L-avvenimenti avversi Serji kollha li żviluppaw mill-kura u li ġew irrappurtati f'≥ 1.0% tal-individwi

[◇]Avvenimenti avversi rrappurtati bħala serji fi provi kliniċi dwar limfoma follikulari

⁺ Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-medicina

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

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

^{***}Limfopenija tinkludi PT limfopenija u tnaqqis fl-ghadd tal-limfoċiti

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
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	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza
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, Toraċi 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' Taht il-Ġilda		<u>Mhux komuni</u> Angjoedema <u>Rari</u> Sindrome ta' Stevens-Johnson^, Nekroli 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

Teratoġenicità

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. 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 teratoġeniku ta' lenalidomide fil-bnedmin hu mistenni.

Newtropsenja u tromboċitopenija

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

Manteniment b'lenalidomide wara ASCT hu assoċjat ma' frekwenza ogħla ta' newtropsenja 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 tal-kura ta' manteniment] f' CALGB 100104 u 16.4% vs 0.7% f' IFM 2005-

02, rispettivamente). AEs ta' newtrogenija li jiżviluppaw mill-kura 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, rispettivamente. 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 tal-kura ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 0.3% vs 0% f'IFM 2005-02, rispettivamente).

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 tal-kura ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 13.0% vs 2.9% f'IFM 2005-02, rispettivamente).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eligibbli 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 paragun (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 paragun (17.2% kontra 9.4%).

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

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata 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 ddijanostikata 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 ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjant ikkurati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata 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 ddijanostikata 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%).

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

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

- Pazjenti b'sindromi majelodisplastici

F'pazjenti b'sindromi majelodisplastici, lenalidomide hu assoċjat ma' inċidenza oġhla ta' newtopenija ta' grad 3 jew 4 (74.6% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide meta mqabbel ma' 14.9% f'pazjenti fuq placebo fl-istudju ta' fażi 3). Episodji ta' newtopenija 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 placebo). 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 placebo 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' newtopenija 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' newtopenija 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' newtopenija ta' grad 3 jew 4 (50.7% f'pazjenti kkurati b'lenalidomide/rituximab meta mqabbla ma' 12.2% f'pazjenti kkurati bi placebo/rituximab). Kull newtopenija ta' grad 3 jew 4 kienet reversibbli permezz ta' twaqqif, tnaqqis tad-doża u/jew kura ta' appoġġ b'fatturi ta' tkabbir. Barra minn hekk, newtopenija 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 placebo/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 placebo/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-għoti 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 emorraġiċi

Disturbi emorraġiċi 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 gastro-intestinali (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 (ekkimoži).

Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anġioedema, 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 majelojda akuta

Majeloma multipla

Każijiet ta' AML ġew osservati fi provi kliniċi ta' majeloma multipla ddiġanjostikata għall-ewwel darba f'pazjenti li kienu qed jieħdu kura b'lenalidomide flimkien ma' melphalan jew immedjament wara HDM/ASCT (ara sezzjoni 4.4). Din iż-żieda ma kinitxosservata 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 majelodisplastiki

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) (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 majelodisplastiki, ir-rata ta' progressjoni ta' sentejn għal AML kienet ta' 27.5% f'pazjenti b'pożittività IHC-p53 u 3.6% f'pazjenti b'negattività IHC-p53 ($p = 0.0038$). Fil-pazjenti b'pożittività 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 ġejjin 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 mħallta ċitolitika/kolestatika.

Rabdomijoloji

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

Disturbi tat-tirojda

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

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 sehhew 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-diġanjosi 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 wieħed 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 sehhew 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 rrappurtat 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 sehhew matul l-ewwel żewġ ċikli tal-kura. Pazjent b'FL wieħed 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 wieħed 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 wieħed kien

identifikat bħala reazzjoni avversa serja ta' Grad 3. Għall-istudju NHL-007 l-ebda pazjent ma kellu jiegaf mit-terapija b'lenalidomide/rituximab minhabba TFR jew TLS.

Disturbi gastrointestinali

Perforazzjonijiet gastrointestinali ġew irrappurtati matul il-kura 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 rappurtati 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 dwar 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 waħidhom, xi pazjenti kienu esposti għal doża sa 400 mg. It-tossiċità li tillimita d-doża f'dawn l-istudji kienet essenzjalment ematoloġika. F'każ ta' doża eċċessiva, kura ta' appoġġ hi rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, 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 ematopojetici, 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 ċitossiċi u immunomodulatorji diretti.

B'mod speċifiku, lenalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni u jżid l-apotozi ta' ċerti ċelluli ematopojetici tat-tumur (inkluż ċelluli tat-tumur MM fil-plażma, ċelluli tat-tumur ta' limfoma follikulari u dawk bit-ħassir ta' kromożoma 5), iżid l-immunità mmedjata miċ-ċelluli permezz ta' 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-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' lenalidomide jinkludi wkoll attivitajiet addizzjonali bħal proprjetajiet antiangjoġeniċi u proeritropojetici. Lenalidomide jinibixxi l-angjoġenesi billi jibblokka l-migrazzjoni u l-adeżjoni ta' ċelluli endoteljali u l-formazzjoni ta' arterji u vini ta' daqs mikro, iżid il-produzzjoni ta' emoglobina fetali minn ċelluli staminali ematopoejetici 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 ddijanjestikata 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 majelodisplastici, u studju wiehed ta' fażi 2 dwar limfoma tač-čelluli mantle 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 kura u mingħajr progressjoni fil-passat 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-ghazla 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: 213-il pazjent għal Lenalidomide u 229 pazjent għall-placebo. Il-karatteristiċi demografiċi u dawk assoċjati mal-marda kienu bbilanċjati 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-gheluq 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 ppreżentati f'Tabella 7

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

	Lenalidomide (N = 231)	Placebo (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 minghajr 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' periklu proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.

^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 il-kura.

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

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

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

IFM 2005-02

Pazjenti li kellhom < 65 sena meta saret id-dijanżosi u kellhom ASCT u li kisbu mill-inqas rispons ta' marda stabbli fil-hin tal-irkupru ematologiku kienu eliġibbli. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lenalidomide jew kura ta' manteniment bi placebo (10 mg darba kuljum f'jiem 1-28 ta' ċiklu ripetut ta' 28 jum li żdiedu 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). Il-kura kellha titkompla sal-progressjoni tal-marda.

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

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 placebo ma nqalbox għal terapija b'lenalidomide qabel ma seħħet il-progressjoni tal-marda. Il-parti tal-istudju dwar lenalidomide ma tkompletix, bħala miżura ta' sigurtà proattiva, wara li ġie osservat żbilanċ tal-SPMs (ara sezzjoni 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-placebo.

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-gheluq 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-placebo. Għall-PFS2, l-HR osservata kienet ta' 0.80 (95% CI 0.66, 0.98; p = 0.026) għal lenalidomide kontra l-placebo. 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-placebo. Għall-OS, l-HR osservata kienet ta' 0.90 (95% CI 0.72, 1.13; p = 0.355) għal lenalidomide kontra l-placebo. 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-placebo.

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

L-istudju SWOG S0777 evalwa ż-żieda ta' bortezomib ma' bażi ta' lenalidomide u dexamethasone, bħala kura inizjali, segwit minn Rd kontinwu sal-progressjoni tal-marda, f'pazjenti b'majeloma multipla li ma kinitx ittrattata qabel li jew mhumix 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 ġimgha). 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 ġimgha). 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. Il-kura kellha titkompla sal-progressjoni tal-marda.

Ir-riżultat aħħari 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-analiżi 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-eligibilità 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-eligibilità għat-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Tabella 8. Sommarju tad-dejta tal-effikaċja globali

	Kura inizjali	
	RVd (ċikli ta' 3 ġimghat × 8) (N = 263)	Rd (ċikli ta' 4 ġimghat × 6) (N = 260)
PFS evalwata mill-IRAC (xhur)		
Żmien 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)		
Żmien 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-pazienti 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 tal-kura (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 ħajjin) ikompli juru vantaġġ fl-OS li jffavorixxi lil RVd: HR = 0.73 (95% CI 0.57, 0.94; p = 0.014). Il-proporzjon ta' individwi ħajjin 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 jsir ilhom 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 ġimgħa, il-parti tal-istudju dwar Rd18]) ma' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) għal massimu ta' tnax-il ċiklu ta' 42 jum (72 ġimgħa). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) għal 1 mit-3 partijiet tal-istudju dwar il-kura. 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 ħadu 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 gie 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 rċiew doża ta' dexamethasone 20 mg darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti kollha rċiew antikoagulazzjoni profilattika (eparina b'piż molekulari baxx, warfarina, eparina, doża baxxa ta' aspirina) matul l-istudju.

Ir-riżultat aħhari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollox, 1,623 pazjent ġew irregistrati 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 avvanzat: mill-popolazzjoni totali fl-istudju, 41% kellhom ISS fi stadju III, 9% kellhom insuffiċjenza severa tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina [CLCr] ta' < 30 mL/min). Il-medjan tal-età kien 73 sena fit-3 partijiet tal-istudju.

F'analizi 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 hajjin kien ta' 45.5 xhur, ir-riżultati tal-istudju huma ppreżentati 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^e (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		

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
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)^h			
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' Agġudikazzjoni 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 ħafna; 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' periklu proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.

^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 il-kura.

^e Punt aħhari esploratorju (PFS2)

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

^g L-aħjar evalwazzjoni ta' rispons agġudikat matul il-fażi ta' kura tal-studju (għad-definizzjonijiet ta' kull kategorija ta' rispons, Data tal-ġheluq 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 trapijant

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, multiċentru, li fih il-partecipanti 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 qabbel 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 il-kura. 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 minhabba 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 irreġistrati 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 rreġistrati 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 ntuzat id-data tal-gheluq 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)^a			
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		
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.

^aPFS2 (punt ahħari esploratorju) ġie definit għall-pazjenti kollha (ITT) bħala ż-żmien mill-ghazla b'mod każwali sal-bidu tat-3et linja ta' terapja kontra l-majeloma (AMT) jew mewt għall-pazjenti kollha li ntgħazlu b'mod każwali

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

Studju ta' fażi 3 (ECOG E4A03), miftuħ, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, multiċentriku, sar fuq 445 pazjenti li kienu ddijanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla; 222 pazjent intgħazlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-partecipanti rċiew lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, u 223 ntgħazlu 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 jirċievu lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone, irċievu 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 jirċievu lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, irċievu 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 rċieva 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 rċievu 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 waħda fil-passat

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide kienu evalwati f'żewġ studji ta' fażi 3 multiċentriku, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollati bil-placebo, 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 rċievu 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-placebo darba kuljum f'jiem 22 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fil-grupp tal-placebo/dexamethasone (placebo/dex) ħadu kapsula 1 tal-placebo f'jiem 1 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fiz-żewġ gruppi tal-kura 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, il-kura kellha tkompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Fiz-żewġ studji, agġustamenti tad-doża kienu permessi, ibbażati fuq ir-riżultati kliniċi u tal-laboratorju.

Ir-riżultat aħħari tal-effikaċja 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-placebo/dex, u b'kollox, 351 pazjent kienu evalwati fi studju MM-010; 176 fil-grupp ta' len/dex u 175 fil-grupp tal-placebo/dex.

Fiz-żewġ studji, il-linja bażi demografika u l-karatteristiċi relatati mal-marda kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' len/dex u tal-placebo/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 tal-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi, kif kien ukoll in-numru u t-tip ta' terapiji ta' qabel.

L-analizi 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 tal-effikaċja primarja, TTP (il-medjan tat-tul ta' segwitu kien ta' 98.0 ġimgha). Ir-rati ta' rispons shiħ u rispons totali fil-parti tal-istudju ta' len/dex kienu wkoll oġġli b'mod sinifikanti mill-parti tal-istudju ta' placebo/dex fiz-żewġ studji. Ir-riżultati ta' dawn l-analizi sussegwentement wasslu għal *unblinding* fiz-żewġ studji, biex jagħmilha possibbli li l-pazjenti fil-grupp tal-placebo/dex li jirċievu l-kura bil-kumbinazzjoni b'len/dex.

Twettqet analizi estiża dwar l-effikaċja tas-segwitu b'segwitu medjan ta' 130.7 ġimghat.

Tabella 11 turi fil-qosor ir-riżultati tal-analiżi dwar l-effikaċja 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 ġimghat (95% CI: 44.3, 73.1) f'pazjenti kkurati b' len/dex (N = 353) kontra 20.1 ġimghat (95% CI: 17.7, 20.3) f'pazjenti kkurati bil-placebo/dex (N = 351). Il-medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 48.1 ġimghat (95% CI: 36.4, 62.1) f'pazjenti kkurati b'len/dex kontra 20.0 ġimgha (95% CI: 16.1, 20.1) f'pazjenti kkurati bil-placebo/dex. Il-medjan tat-tul ta' żmien tal-kura kien ta' 44.0 ġimgha (minimu: 0.1, massimu: 254.9) għal len/dex u 23.1 ġimghat (minimu: 0.3, massimu: 238.1) għal placebo/dex. Ir-rati ta' rispons shih (CR), rispons parzjali (PR) u rispons totali (CR+PR) fil-parti tal-istudju ta' len/dex jibqgħu oghla b'mod sinifikanti minn dawk fil-parti tal-istudju ta' placebo/dex fiż-żewġ studji. Il-medjan tas-sopravivenza totali fl-analiżi ta' segwitu estiża tal-istudji miġbura hi ta' 164.3 ġimghat (95% CI: 145.1, 192.6) f'pazjenti kkurati b'len/dex kontra 136.4 ġimghat (95% CI: 113.1, 161.7) f'pazjenti kkurati bil-placebo/dex. Minkejja l-fatt li 170 minn 351 pazjent li kienu magħżula b'mod każwali għall-placebo/dex, irċiew 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 mal-kura bil-placebo/dex (HR = 0.833, 95% CI = [0.687, 1.009], p = 0.045).

Tabella 11. Sommarju tar-riżultati tal-analiżi tal-effikaċja sad-data ta' skadenza għal segwitu estiż — 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], ġimghat	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], ġimghat	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], ġimghat 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 shih [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' kura.

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-trasfuzjoni minhabba sindromi majelodisplastici b'riskju baxx jew intermedju-l 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 dożi 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 indaqs biex jirċievu lenalidomide 10 mg, 5 mg jew placebo, l-analiżi tal-effikaċja primarja kienet tikkonsisti minn paragun tar-rati ta'

rispons ta' indipendenza mit-trasfużjoni tal-partijiet tal-istudju dwar doża ta' 10 mg u 5 mg lenalidomide kontra l-parti tal-istudju dwar il-plaċebo (fażi double-blind minn 16 sa 52 ġimgħa u open label sa total ta' 156 ġimgħa). Pazjenti li ma kellhomx evidenza ta' mill-inqas rispons eritrojde żgħir wara 16-il ġimgħa kellhom jitwaqqfu mill-kura. Pazjenti li kellhom evidenza ta' mill-inqas rispons eritrojde żgħir setgħu jkomplu t-terapija sakemm issehh rikaduta eritrojde, progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti li inizjalment irċiew plaċebo jew 5 mg lenalidomide u ma kisbux mill-inqas rispons żgħir eritrojde wara 16-il ġimgħat ta' kura kienu permessi li jaqilbu minn plaċebo għal 5 mg ta' lenalidomide jew ikomplu bil-kura b'lenalidomide f'doża oġġla (5 mg sa 10 mg).

Studju MDS-003, li fih 148 pazjent irċiew lenalidomide f'doża ta' 10 mg, l-analiżi tal-effikaċja primarja kienet tikkonsisti minn evalwazzjoni tal-effikaċja tal-kuri b'lenalidomide biex jinkiseb titjib ematopoietiku f'individwi b'sindromi majelodisplastiki 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%)
Żmien Medjan għal Indipendenza mit-Trasfużjonijiet (ġimgħat)	4.6	4.1	0.3	4.1
Medjan ta' Tul ta' Żmien ta' Indipendenza mit-Trasfużjonijiet (ġimgħat)	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 fil-Hgb ta' ≥ 1 g/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-demm 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 ntlahaq 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 kienet 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 majeloidje 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 ġimġhat. 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%) irċiewew 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-partecipanti 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 jtitkejjel permezz ta' CT, ġew irreġistrati. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċiewew 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-inkluzjoni 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 magħżula mill-investigatur intgħażlet qabel l-għażla b'mod każwali u kienet tikkonsisti f'monoterapija jew bi chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine, jew b'gemcitabine.

Lenalidomide ingħata 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-kliwi 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 kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi, kif kien in-numru ta' terapiji fil-passat.

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

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Kkurata (ITT) ġew evalwati mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (Independent Review Committee, IRC), u huma ppreżentati f'Tabella 13 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, medjan^a [95% CI]^b (ġimġhat)	37.6 [24.0, 52.6]	22.7 [15.9, 30.1]
HR sekwenzjali [95% CI]^e	0.61 [0.44, 0.84]	
Log-rank test sekwenzjali, valur p^e	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	68 (40.0) [32.58, 47.78]	9 (10.7) ^d [5.02, 19.37]
valur p^e	< 0.001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c	8 (4.7) [2.05, 9.06]	0 (0.0) [95.70, 100.00]
valur p^e	0.043	
Tul tar-Rispons, medjan^a [95% CI] (ġimġhat)	69.6 [41.1, 86.7]	45.1 [36.3, 80.9]
Sopravivenza Totali		

	Parti tal-istudju dwar lenalidomide N = 170	Parti tal-istudju dwar il-kontroll N = 84
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 minghajr 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 ġiet ikkalkulata bħala 95% CIs madwar iż-żmien medjan ta' sopravivenza.

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

^d Il-varjabbli tal-istratifikazzjoni kienu jinkludu ż-żmien mid-dijanjsi sal-ewwel doża (< 3 snin u ≥ 3 snin), iż-żmien mill-aħħar 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).

^e It-test sekwenzjali kien ibbażat fuq medja ppjizata ta' statistika ta' log-rank test bl-użu tal-log-rank test mhux stratifikat għaž-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 daww 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 ġimgha 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' tumor, 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-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multicentru ta' Fażi 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 kura waħda ta' kimoterapija, immunoterapija jew kimoimmunoterapija sistemika preċedenti.

Lenalidomide ingħata 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 ġimgha 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-superfċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA, body surface area), bl-użu tal-piż attwali tal-pazjent.

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

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 minghajr tomografiċi 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 minghajr 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)	Plaċebo u Rituximab (N = 148)
Is-sopravivenza mingħajr 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 5 snin, N (%) 95 % CI	126 (85.9) (78.6, 90.9)	114 (77.0) (68.9, 83.3)
HR [95% CI]	0.49 (0.28, 0.85) ^b	
Segwitu		
Tul ta’ żmien medjan ta’ segwitu (minimu, massimu) (xhur)	67.81 (0.5, 89.3)	65.72 (0.6, 90.9)

^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 mhumix α -controlled

^e B'follow up medjan ta' 66.14 xhur, kien hemm 19-il mewta fil-Grupp R² u 38 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 irregistrati fil-perjodu iniżjali tal-kura bi 12-il ċiklu ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab. Indivdwi li kisbu CR/CRu, PR, jew SD sal-aħħar tal-perjodu tal-kura ta' induzzjoni kienu magħżula b'mod każwali biex jidhlu fil-perjodu tal-kura ta' manutenzjoni. L-indivdwi kollha rregistrati kienu ġew ikkurati qabel b'mill-inqas kura

sistematika wahda 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 tal-kura b'rituximab jew li kienu refrattorji b'mod doppju għal rituximab u l-kimoterapija).

Matul il-perjodu tal-kura ta' induzzjoni, lenalidomide 20 mg għe mogħti f'Jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il ċiklu jew sakemm issehh 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 ta' kura. Il-kalkoli kollha tad-dożaġġ għal rituximab kienu bbażati fuq l-erja tas-superfċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA) u l-piż attwali.

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

Tabella 15: Sommarju tad-dejta globali tal-effikaċja (Il-Perjodu tal-Kura 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' Indivdwi 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)

^a 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 kura tal-Perjodu ta' Manutenzjoni u kwalunkwe terapija kontra l-limfoma sussegwenti fil-Perjodu ta' Kura ta' Induzzjoni. Il-perċentawli hija bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti li rrispondew.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (EMA) irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih lenalidomide f'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 Tagħrif 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 generalment 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'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jseħħu bejn nofs siegħa u sagħtejn wara d-doża. Fil-pazjenti, kif ukoll f'voluntiera b'saħħithom, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) u ż-żona taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (*area under the concentration time curve* - AUC) jiżdiedu proporzjonalment ma' żiedet 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 inaqqs 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-tehid tal-ikel. Għalhekk, lenalidomide jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Analizi 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 jinibixxu 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 urinarka. 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 titneħħa mill-ġisem mal-awrina bħala medikina mhux mibdula. Hydroxy-lenalidomide u N-acetyl-lenalidomide jirrappreżentaw 4.59% u 1.83% tad-doża mneħħija, rispettivament. It-tneħħija ta' lenalidomide mill-kliewi taqbez ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u għalhekk hi mill-inqas immixxija b'mod attiv sa ċertu punt.

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

Persuni aktar anzjani

Ma saru l-ebda studji kliniċi ddedikati biex jevalwaw il-farmakokinetika ta' lenalidomide fl-anzjani. Analizi 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 wieħed jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' lenalidomide giet 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 medikinali fil-ġisem tneħħa matul sessjoni waħda ta' dijaliżi li damet 4 sigħat. Agġustamenti fid-doża rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali huma deskritti f'sezzjoni 4.2.

Indeboliment tal-fwied

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied ($N=16$, bilirubina totali ta' > 1 sa $\leq 1.5 \times$ 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

Analizi 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'dożi minn 0.5 u sa 4 mg/kg/kuljum. Ir-riżultati ta' dan l-istudju jindikaw li lenalidomide ipproduċa 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 rċivew is-sustanza attiva matul it-tqala.

Diversi effetti vixxerali (tibdil fil-kulur, *foci* ħomor 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-għoti mill-ħalq kienu ta' > 2000 mg/kg/kuljum f'annimali gerriema. L-għoti ripetut mill-ħalq ta' 75, 150 u 300 mg/kg/kuljum lil firien sa 26 ġimgħa, iproduċa żieda reversibbli marbuta mal-kura 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-għoti ripetut mill-ħalq 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 ħomor u bojod tad-demm u fl-għadd tal-plejtlits, emorraġiji multipli fl-organi, infjammazzjoni fl-apparat gastrointestinali, atrofiya tal-limfi u tal-mudullun tal-għadam). L-għoti ripetut mill-ħalq 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 ħafif tal-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm 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 dwar 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-karċinoġeneċità 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 skelettriċi 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

Lactose
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Lenalidomide Accord 2.5 mg kapsuli ibsin

Gelatin
Iron oxide black (E172)
Titanium dioxide (E171)

Lenalidomide Accord 5 mg u Lenalidomide Accord 25 mg kapsuli ibsin

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Lenalidomide Accord 7.5 mg kapsuli ibsin

Gelatin

Iron oxide red (E172)

Titanium dioxide (E171)

Indigo carmine (E132)

Lenalidomide Accord 10 mg u Lenalidomide Accord 20 mg kapsuli ibsin

Gelatin

Indigo carmine (E132)

Iron oxide yellow (E172)

Titanium dioxide (E171)

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin

Gelatin

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172)

Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

Shellac

Propylene glycol (E1520)

Iron oxide black (E172)

Iron oxide yellow (E172)

Potassium hydroxide

Titanium dioxide (E171)

Indigo carmine (E132)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Lenalidomide Accord kapsuli ibsin jiġu f'folja tal-folj tal- OPA AL PVC/Aluminju mtaqqba ta' unità tad-doża.

Daqs tal-pakkett ta' 7x1 jew 21x1 kapsuli.

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

6.6 Prekawzjonijiet 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 immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk lenalidomide imiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħhalhu 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 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 jissusspettaw 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-ispizerija biex jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

Lenalidomide Accord 2.5 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/001
EU/1/18/1316/002

Lenalidomide Accord 5 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/003
EU/1/18/1316/004

Lenalidomide Accord 7.5 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/005
EU/1/18/1316/012

Lenalidomide Accord 10 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/006
EU/1/18/1316/007

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/008
EU/1/18/1316/009

Lenalidomide Accord 20 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/010
EU/1/18/1316/013

Lenalidomide Accord 25 mg kapsuli ibsin

EU/1/18/1316/011
EU/1/18/1316/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta 'Settembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

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 Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

1. L-MAH għandu jaqbel ma'd-dettalji tal-programm ta' aċċess ikkontrollat flimkien mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u għandu jimplimenta dan il-programm fuq bażi nazzjonali sabiex jiżgura li:
 - Qabel ma jippreskrivu (fejn xieraq, u bi ftehim mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti, qabel l-ghoti) il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li beħsiebhom jippreskrivu (u jagħtu) Lenalidomide Accord qed jiġu provduti b'Kitt Edukattiv tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa li fih dan li ġej:
 - Fuljett edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
 - Fuljetti edukattivi għall-pazjenti
 - Kard tal-pazjent
 - Formoli tal-għarfien tar-riskju
 - Informazzjoni dwar fejn jistgħu jsibu s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) l-aktar riċenti
2. L-MAH għandu jimplimenta programm tal-prevenzjoni tat-tqala (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) f'kull Stat Membru. Dettalji dwar il-PPP għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u għandhom ikunu lesti qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali.
3. L-MAH għandu jaqbel dwar it-test finali tal-kontenut tal-Kitt Edukattiv tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali u għandu jiżgura li l-materjali fihom l-elementi ewlenin kif deskritti hawn isfel.
4. L-MAH għandu jaqbel mal-implimentazzjoni tal-programm ta' aċċess ikkontrollat f'kull Stat Membru.

Elementi ewlenin li għandhom jiġu inklużi

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:

Fuljett Edukattiv tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa

- Sfond fil-qosor dwar lenalidomide
- It-tul ta' żmien massimu tat-trattament preskritt
 - 4 ġimgħat għal nisa li jistgħu jorogħu tqal
 - 12-il ġimgħa għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu minhabba t-teratogeniċità ta' lenalidomide fl-annimali u l-effett teratogeniku mistenni ta' lenalidomide fil-bnedmin
- Gwida dwar l-immaniġġjar tal-folja jew tal-kapsula ta' Lenalidomide Accord għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti
- L-obbligi tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa li beħsiebhom jippreskrivu jew jagħtu Lenalidomide Accord
 - Il-htieġa li jingħata parir komprensiv u servizz ta' pariri lill-pazjenti
 - Il-pazjenti għandhom ikunu kapaci jissodisfaw il-kondizzjonijiet għall-użu mingħajr periklu ta' Lenalidomide Accord
 - Il-htieġa li l-pazjenti jingħataw il-fuljett edukattiv adattat għall-pazjenti, il-kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti

Rakkomandazzjoniet dwar is-sigurtà rilevanti għall-pazjenti kollha

- Deskrizzjoni tar-riskju ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur f'pazjenti b'MCL u b'FL
- Deskrizzjoni tar-riskju ta' progressjoni għal AML f'pazjenti b'MDS li jinkludu rati ta' incidenza minn provi kliniċi
- Deskrizzjoni tar-riskju ta' SPM
- Arrangamenti lokali speċifiċi għall-pajjiż għal riċetta biex jingħata lenalidomide
- Li kwalunkwe kapsula mhux użata għandha tingħata lura lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament

- Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' Lenalidomide Accord

Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni tal-pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jistgħu joħorġu tqal

- Algoritmu għall-implimentazzjoni tal-PPP
- Definizzjoni ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal (WCBP, Women of Childbearing Potential) u azzjonijiet li min jippreskrivi għandu jiehū jekk ma jkunx ċert

Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għal nisa ta' li jistgħu joħorġu tqal

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Deskrizzjoni tal-PPP
- Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva (anki jekk il-mara jkollha amenorreja) u d-definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
- Li jekk ikollha bżonn tibdel jew tiegħi tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha għandha tinforma:
 - Lit-tabib li jippreskrivi l-kontraċezzjoni tagħha li qieghda fuq lenalidomide
 - Lit-tabib li jippreskrivi lenalidomide li waqqfet jew biddlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
- Kors tat-test tat-tqala
 - Pariri dwar testijiet adattati
 - Qabel il-bidu tat-trattament
 - Matul it-trattament skont il-metodu ta' kontraċezzjoni
 - Wara li jispiċċa t-trattament
- Il-htieġa li Lenalidomide Accord jitwaqqaf immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li tghid lit-tabib li jkun qed jipprovdi l-kura immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala

Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għall-irġiel

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Il-htieġa li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew hi WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anki jekk ir-raġel tkun saritlu vasektomija)
 - Matul it-trattament b'Lenalidomide Accord
 - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali.
- Li m'għandux jagħti semen jew sperma matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament b'Lenalidomide Accord
- Li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li jkun qed jiehū Lenalidomide Accord jew ftit wara li jkun waqaf jiehū Lenalidomide Accord hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament

Rekwiziti fil-każ ta' tqala

- Istruzzjonijiet biex twaqqaf Lenalidomide Accord immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala, jekk il-pazjenta tkun mara
- Il-htieġa li tirreferi lill-pazjent għand tabib li jkun speċjalizzat jew li għandu esperjenza fil-qasam tat-teratoloġija u d-dijanjozi tagħha għal evalwazzjoni u parir
- Dettalji fejn wiehied jista' jikkuntattja lokalment biex jirrapporta dwar suspett ta' tqala immedjatament
- Dettalji fejn wiehied jista' jikkuntattja lokalment biex jirrapporta dwar reazzjonijiet avversi

Fuljetti Edukattivi għall-pazjenti

Il-fuljetti edukattivi għall-pazjenti għandhom ikunu ta' 3 tipi:

- Fuljett għal pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal u s-sieheb tagħhom
- Fuljett għal pazjenti nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Fuljett għall-pazjenti rġiel

Il-fuljetti edukattivi għall-pazjenti kollha għandu jkun fihom dawn l-elementi li ġejjin:

- Li lenalidomide huwa teratoġeniku fl-annimali u hu mistenni li jkun teratoġeniku fil-bnedmin
- Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-bżonn tagħha
- Gwida dwar l-immaniġġjar ta' Lenalidomide Accord għall-pazjenti, persuni li jieħdu hsiebhom u membri tal-familja
- Arrangamenti nazzjonali jew oħrajn speċifiċi applikabbli sabiex ikun jista' jingħata Lenalidomide Accord b'riċetta
- Li l-pazjent ma jridx jagħti Lenalidomide Accord lill-ebda persuna oħra
- Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demm matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament b'Lenalidomide Accord
- Li l-pazjent għandu jgħid lit-tabib tiegħu dwar kwalunkwe avvenimenti avversi
- Li kwalunkwe kapsuli mhux użati għandhom jingħataw lura lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament

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

Fuljett għal pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Deskrizzjoni tal-PPP
- Il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva u definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
- Li jekk ikollha bżonn tibdel jew tieqaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha għandha tinforma:
 - Lit-tabib li jippreskrivi l-kontraċezzjoni tagħha li qiegħda fuq lenalidomide
 - Lit-tabib li jippreskrivi lenalidomide li hija waqqfet jew bidlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
- Kors tat-test tat-tqala
 - Qabel il-bidu tat-trattament
 - Matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża), mill-inqas kull 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
 - Wara li jispiċċa t-trattament
- Il-htieġa li Lenalidomide Accord jitwaqqaf immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala

Fuljett għal pazjenti rġiel

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- Il-htieġa li jintużaw condoms jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew hi WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel tkun saritlu vasektomija)
 - Matul it-trattament b'Lenalidomide Accord (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża)
 - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali.
- Li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, huwa għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Li m'għandux jagħti semen jew sperma matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tat-trattament b'Lenalidomide Accord.

Kard tal-pazjent jew għodda ekwivalenti

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

- Verifika li ngħata parir adattat
- Dokumentazzjoni tal-istat tal-potenzjal li jistgħu joħorġu tqal

- Kaxxa għall-ittikkjar (jew simili) li t-tabib jittikkja biex jikkonferma li l-pazjenta qed tuża kontraċezzjoni effettiva (jekk hija mara li tista' tohrog' tqila)
- Dati li fihom sar it-test tat-tqala u riżultati tat-test

Formoli ta' Għarfien tar-Riskju

Għandu jkun hemm 3 tipi ta' formoli ta' għarfien tar-riskju:

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal
- Nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Pazjent raġel

Il-formoli kollha ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom l-elementi li ġejjin:

- twissija dwar it-teratoġenicità
- il-pazjenti jingħataw pariri adattati qabel jinbada t-trattament
- dikjarazzjoni ta' fehim tal-pazjent dwar ir-riskju ta' lenalidomie u l-miżuri PPP
- data ta' meta ngħataw il-pariri
- dettalji tal-pazjent, firma u data
- isem tat-tabib li jippreskrivi, firma u data
- għan ta' dan id-dokument jiġifieri kif iddikjarat fil-PPP: "L-għan tal-formola ta' għarfien tar-riskju hija li tippoteġi l-pazjenti u kwalunkwe feti possibbli billi tiżgura li l-pazjenti jkunu infurmati bi shiħ dwar it-teratoġenicità u jifhemu r-riskju tagħha u ta' reazzjonijiet avversi oħra assoċjati mal-użu ta' lenalidomide. Din mhijiex kuntratt u ma tassolvi lil hadd mir-responsabbiltajiet tiegħu/tagħha fir-rigward tal-użu sigur tal-prodott u l-prevenzjoni tal-espożizzjoni lill-fetu."

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju għal nisa li jistgħu joħorġu tqal irid ikun fihom ukoll:

- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
 - il-htieġa li tigi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
 - li jekk tkun tqila jew tippjana biex tkun tqila, m'għandhiex tiehu lenalidomide
 - li hija tifhem il-bżonn li tevita lenalidomide waqt it-tqala u li tapplika miżuri kontraċettivi effettivi mingħajr interruzzjoni, għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament, għat-tul kollu tat-trattament, u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara li jispiċċa t-trattament
 - li jekk ikollha bżonn tibdel jew tieqaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha hija għandha tinforma:
 - Lit-tabib li ordnalha l-kontraċezzjoni li hija qed tiehu Lenalidomide Accord
 - Lit-tabib li ordnalha Lenalidomide Accord li hija waqqfet jew biddlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
 - dwar il-bżonn ta' testijiet tat-tqala, jiġifieri qabel it-trattament, mill-inqas kull 4 ġimgħat matul it-trattament u wara t-trattament
 - dwar il-bżonn li twaqqaf Lenalidomide Accord immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
 - dwar il-bżonn li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
 - biex ma tikkonvidix il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
 - biex ma tagħtix demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Lenalidomide Accord
 - biex jirritornaw il-kapsuli mhux użati lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament
 - li għandha tirritorna l-kapsuli mhux użati lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju għal nisa li ma jistgħux joħorġu tqal irid ikun fihom ukoll:

- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:

- biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
- biex ma jagħtux demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Lenalidomide Accord
- biex jirritornaw il-kapsuli mhux użati lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju għal pazjenti rġiel irid ikun fihom ukoll:

- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:

- il-htieġa li li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
- li lenalidomide jinstab fis-semen u l-bżonn li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tkun tqila jew tkun WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel tkun saritlu vasektomija)
- li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament u dejjem juża kondom
- biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
- li m'għandux jagħti demm jew semen waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Lenalidomide Accord
- biex jirritorna l-kapsuli mhux użati lill-ispizjar fit-tmiem tat-trattament

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 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

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7x1 kapsuli ibsin

21x1 kapsula ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/001 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/002 21x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot :

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 2.5 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 2.5 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 5 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula fiha 5 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7x1 kapsuli ibsin

21x1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/003 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/004 21x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 5 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 5 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 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

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7x1 kapsuli ibsin

21x1 kapsula ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/012 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/005 21x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 7.5 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 7.5 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 10 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula fiha 10 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7x1 kapsuli ibsin

21x1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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 treda'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/006 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/007 21x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 10 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 10 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula fiha 15 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7x1 kapsuli ibsin

21x1 kapsuli ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/008 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/009 21x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 15 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 20 mg kapsuli ibsin

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

Kull kapsula fiha 20 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

7x1 kapsuli ibsin

21x1 kapsula ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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 tredda'.
Inti trid issegwi il-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Lenalidomide

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/013 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/010 21x1 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 20 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 20 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Accord 25 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Kull kapsula fiha 25 mg ta' lenalidomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
7x1 kapsuli ibsin
21 kapsula ibsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/18/1316/014 7x1 kapsuli ibsin
EU/1/18/1316/011 21x1 kapsula ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Accord 25 mg

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
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Accord 25 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

lenalidomide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu 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 jew lill-ispiżjar tiegħek.
- **Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.**
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Lenalidomide Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lenalidomide Accord
3. Kif għandek tiehu Lenalidomide Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lenalidomide Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Lenalidomide Accord u għalxiex jintuża

X'inhum Lenalidomide Accord

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

Għalxiex jintuża Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord jintuża 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 generalment ma tistax tiġi kkurata. Madankollu, is-sinjali u s-sintomi jistgħu jitnaqqsu bil-kbir jew jgħibu għal perjodu ta' żmien. Dan jissejjaħ 'rispons'.

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba - f'pazjenti li kellhom trapjant tal-mudullun tal-għadam

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

Pazjenti b'majeloma multipla ddijan jostikata għall-ewwel darba - f'pazjenti li ma jistax isir ilhom bi trapjant tal-mudullun tal-ghadam

Lenalidomide Accord 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 tal-kura u mbagħad tkompli tiegħu lenalidomide waħdu.

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

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

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

Lenalidomide jista' jwaqqaf is-sinjali u sintomi ta' majeloma multipla milli jmorru għall-agħar. Intwera wkoll li jittardja l-majeloma multipla milli tiġi lura wara l-kura.

Sindromi majelodisplastici (MDS, Myelodysplastic syndromes)

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

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

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

Lenalidomide Accord jista' jżid in-numru ta' ċelluli tad-demem ħomor f'saħħithom li l-ġisem jipproduċi billi jnaqqas in-numru ta' ċelluli mhux normali:

- dan jista' jnaqqas in-numru ta' trasfużjonijiet tad-demem 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-demem 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-demem.

Lenalidomide Accord 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-demem li jgħinu lil ġismek jiġġielew l-infezzjonijiet. Meta jkollok FL, jista' jingabar ammont kbir wisq minn dawn il-limfoċiti B fid-demem, fil-mudullun tal-ghadam, fin-nodi limfatiċi jew fil-milsa tiegħek.

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

Kif jaħdem Lenalidomide Accord

Lenalidomide jahdem billi jaffettwa s-sistema immuni tal-ġisem u jattakka direttament lill-kanċer. Jahdem 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'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Lenalidomide Accord

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

Tihux Lenalidomide Accord:

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

Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, tihux lenalidomide. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu lenalidomide

- jekk kellek emboli tad-demmm fil-passat – dan għax ikollok zieda fir-riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fil-vini u fil-arterji matul il-kura
- jekk għandek kwalunkwe sinjali ta' infezzjoni, bħal bħal sogħla jew deni
- jekk għandek jew qatt kellek infezzjoni virali fil-passat, partikularment infezzjoni tal-epatite B, varicella zoster, HIV. Jekk ikollok xi dubju, staqsi lit-tabib tiegħek. Il-kura b'lenalidomide 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.
- jekk għandek problemi tal-kliewi - it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' lenalidomide
- jekk kellek attakk ta' qalb, jekk qatt kellek embolu tad-demmm, jew jekk tpejjep, għandek pressjoni tad-demmm għolja jew livelli għoljin ta' kolesterol.
- jekk kellek reazzjoni allergika waqt li kont qed tiehu thalidomide (mediċina oħra użata għall-kura 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 mifrux, ġilda ħamra, temperatura tal-ġisem għolja, sintomi qishom influwenza, zidiet fl-enżimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demmm (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 l-kura.

Fi kwalunkwe hin waqt jew wara l-kura tiegħek, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk inti:

- tesperjenza vista mċajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, bidla fil-mod kif timxi jew problemi bil-bilanċ tiegħek, tneqqa persistenti,

nuqqas ta' sensazzjoni jew telf ta' sensazzjoni, telf tal-memorja jew konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu kollha sintomi ta' kondizzjoni tal-mohħ serja u potenzjalment fatali magħrufa bħala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Jekk kellek dawn is-sintomi qabel il-kura b'lenalidomide, għid lit-tabib tiegħek dwar xi bidla f'dawn is-sintomi.

- experience shortness of breath, tiredness, dizziness, pain in the chest, a faster heartbeat, or swelling in the legs or ankles. These may be symptoms of a serious condition known as pulmonary hypertension (see section 4).

Testijiet u ċċekkjar

Qabel u matul il-kura b'lenalidomide, inti ser ikollok testijiet regolari tad-demmm. Dan minhabba li Lenalidomide Accord jista' jikkawża tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm li jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni (ċelluli bojod tad-demmm) u jgħinu lid-demmm biex jagħqad (plejtlits). It-tabib tiegħek se jitolbok biex tagħmel test tad-demmm:

- qabel il-kura
- kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat tal-kura
- imbagħad mill-inqas kull xahar wara dak il-perijodu.

You may be evaluated for signs of cardiopulmonary problems before and during the treatment with lenalidomide.

Għal pazjenti b'MDS li jiehdu lenalidomide

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

Għal pazjenti b'MCL li jiehdu lenalidomide

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

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

Għal pazjenti b'FL li jiehdu lenalidomide

It-tabib tiegħek għandu jitolbok biex tagħmel test tad-demmm:

- qabel il-kura
- kull ġimgħa għall-ewwel 3 ġimgħat (ċiklu 1) tal-kura
- imbagħad kull ġimgħa f'ċikli 2 sa 4 (ara Sezzjoni 3 'Iċ-Ċiklu tal-kura' għal iktar informazzjoni)
- wara dan, din tigris fil-bidu ta' kull ċiklu u
- mill-inqas kull xahar.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja 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' kimiċi fid-demmm li jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliwi (din il-kundizzjoni tissejjah 'Sindrome tal-Lisi tat-Tumur').

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

It-tabib tiegħek jista' jagħgusta d-doża tiegħek ta' lenalidomide jew iwaqqaf il-kura tiegħek skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demmm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Jekk tkun ġejt iddijanjustikat għall-ewwel darba, it-tabib tiegħek jista' wkoll jevalwa l-kura tiegħek ibbażat fuq l-età tiegħek u kundizzjonijiet oħrajn li diġà għandek.

Għoti tad-demmm

M'għandekx tagħti demm matul il-kura u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-tmiem tal-kura.

Tfal u adolexxenti

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

Persuni anzjani u nies bi problemi tal-kliewi

Jekk għandek 75 sena jew aktar, jew għandek problemi moderati sa severi tal-kliewi - it-tabib tiegħek se jeżaminak b'attenzjoni qabel tibda l-kura.

Mediċini ohra u Lenalidomide Accord

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini ohra. Dan għaliex lenalidomide jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini ohra. Flimkien ma' dan, xi mediċini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem lenalidomide.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu 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 iraqqu d-demm – bħal warfarin.

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

Tqala

Għal nisa li jiehdu lenalidomide

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

Għall-irġiel li qed jiehdu lenalidomide

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

Treddigh

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

Kontraċezzjoni

Għal nisa li jkunu qed jiehdu lenalidomide

Qabel tibda l-kura, 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 taht is-superviżjoni tat-tabib tiegħek (qabel kull kura, kull 4 ġimgħat matul il-kura, u mill-inqas 4 ġimgħat wara li l-kura tkun spicċat), ħlief fejn ikun ġie kkonfermat li t-tubi fallopjani jkunu nqatgħu jew ġew issigillati, biex iwaqqfu l-bajd milli jaslu sal-utru (sterilazzazzjoni tat-tubi)

U

- trid tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda l-kura, matul il-kura, u sa 4 ġimgħat wara li twaqqaf il-kura. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar metodi adattati ta' kontraċezzjoni.

Għall-irġiel li qed jiehdu lenalidomide

Lenalidomide 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 il-kura, u sa mill-inqas 7 ijiem wara li tintemm il-kura, anki jekk kellek vasektomija. M'għandekx tagħti s-semen jew l-isperma waqt it-trattament u għal talinqas 7 ġranet wara t-twaqqif tat-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddem magni jekk thossok stordut, għajjen, bi nghan, mejt jew ikollok vista m'ajpra wara li tiehu lenalidomide.

Lenalidomide Accord fih lactose

Lenalidomide Accord fih lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Lenalidomide Accord

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

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

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk qed tiehu lenalidomide 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 tal-kura

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

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

JEW

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

- Kull 28 jum jissejjaħ 'ċiklu ta' kura'.
- Skont il-jum taċ-ċiklu, inti se tiehu medicina wahda jew aktar mill-medicini. Madankollu, f'xi jiem inti m'intix se tiehu kwalunkwe mill-medicini.
- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 28 jum, għandek tibda 'ċiklu' ġdid fuq it-28 jum li jkun imiss.

Kemm għandek tiehu Lenalidomide

Qabel tibda l-kura, it-tabib tiegħek se jgħidlek:

- kemm lenalidomide għandek tiehu
- kemm mill-medicini l-oħrajn għandek tiehu flimkien ma' lenalidomide, jekk ikun il-każ
- f'liema jum taċ-ċiklu tal-kura tiegħek għandek tiehu kull medicina.

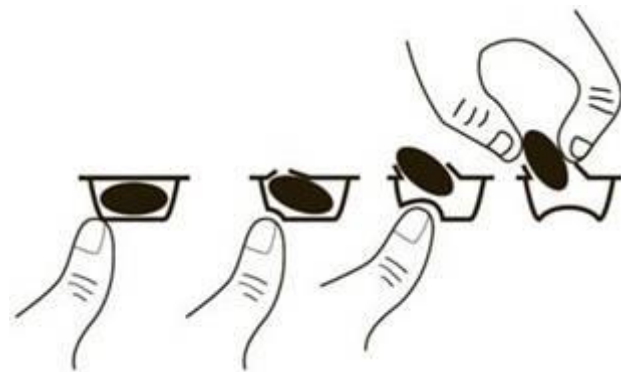
Kif u meta tiehu lenalidomide

- Ibla' l-kapsuli lenalidomide shah, preferibbilment mal-ilma.
- Taqsamx, tiftahx u tomghodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksur ta' lenalidomide jmiss mal-gilda, ahsel il-gilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- Il-professjonisti tal-kura tas-sahha, il-persuni li jiehd u hsieb il-pazjenti, u l-familjari ghandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbaghad ghandhom jitnehhew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-gilda, jitpoġġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssigillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbaghad ghandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula.
- Il-kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.
- Għandek tiehu lenalidomide bejn wiehded u iehor fl-istess hin fil-jiem skedati.

Kif għandek tiehu din il-medicina

Biex tneħhi l-kapsula mill-folja:

- aghfas 'il barra tarf wiehded biss tal-kapsula biex tgħaddiha minn gol-fojl
- tagħfasx fuq ic-ċentru tal-kapsula, għax dan jista' jikkawża li din tinqasam.



It-tul ta' żmien tal-kura b'lenalidomide

Lenalidomide jittiehed f'ċikli tal-kura, u kull ċiklu jdum 21 jew 28 jum (ara hawn fuq 'Ic-Ċiklu tal-kura'). Għandek tkompli ic-ċikli tal-kura sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Jekk tiehu lenalidomide aktar milli suppost

Jekk tiehu iktar lenalidomide minn dak li hemm fuq ir-ricetta, għid it-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu lenalidomide

Jekk tinsa tiehu lenalidomide fil-hin regolari tiegħek u

- jkun għaddew inqas minn 12-il siegħa - hu l-kapsula tiegħek immedjatament.
- jkun għaddew iktar minn 12-il siegħa - tihux il-kapsula tiegħek. Hu l-kapsula li jmiss fil-hin normali l-għada.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Lenalidomide u ara tabib immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekundarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku urgenti:

- Ħorriqija, raxx, nefha fl-għajnejn, fil-ħalq jew fil-wieċ, diffikultà biex tiehu n-nifs, jew ħakk, li jistgħu jkunu sintomi ta' tipi serji ta' reazzjonijiet allergiċi li jissejhu anġioedema u reazzjoni anafilattika.
- Reazzjoni allergika 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, żidiet 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 tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekundarji serji li ġejjin:

- Deni, tkexkix ta' bard, uġiġ fil-grizmejn, sogħla, ulċeri tal-ħalq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infezzjoni li jinkludi fiċ-ċirkolazzjoni (sepsis)
- Ħruġ ta' demm jew tbenġil fl-assenza ta' korriment
- Uġiġ fis-sider jew uġiġ fir-riġlejn
- Thossok bla nifs
- Uġiġ fl-għadam, dgħufija fil-muskoli, konfużjoni jew għeja li jistgħu jsejhu minhabba livell għoli ta' calcium fid-demem.

Lenalidomide 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-immnieher u tbenġil.

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

Effetti sekundarji oħra

Hu importanti li tinnota li numru żgħir ta' pazjenti jistgħu jiżviluppaw tipi addizzjonali ta' kanċer, u hu possibbli li dan ir-riskju jista' jiżdied bil-kura b'lenalidomide. Għalhekk it-tabib tiegħek għandu jevalwa bir-reqqa l-benefiċċju u r-riskju meta tingħata riċetta għal lenalidomide.

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, ħakk
- Bugħawwieġ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġ fil-muskoli, wegħat fil-muskoli, uġiġ fl-għadam, uġiġ fil-ġogi, uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-estremitajiet
- Nefha mifruxa li tinkludi nefha fid-dirghajn u fir-riġlejn
- Dgħufija, għeja
- Deni u sintomi bħal daww tal-influwenza li jinkludu deni, uġiġ fil-muskoli, uġiġ ta' ras, uġiġ fil-widnejn, sogħla u tkexkix ta' bard
- Titrix, tneħħim jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, uġiġ fl-idejn jew fis-saqajn, sturdament, roġħda
- Żieda fl-uġiġ, fid-daqs tat-tumur jew fil-ħmura madwar it-tumur
- Tnaqqis fl-apetit, tibdil fil-mod kif jintieghmu l-affarijiet
- Tnaqqis fil-piż
- Stitikezza, dijarea, nawseja, rimettar, uġiġ fl-istonku, ħruq ta' stonku
- Livelli baxxi tal-potassium jew calcium u/jew sodium fid-demem
- It-tirojde tibda taħdem inqas minn li suppost

- Uġiġh fir-riglejn (li jista' jkun sintomu ta' trombozi), uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs (li jista' jkun sintomu ta' emboli tad-demm fil-pulmun, li jissejjaħ emboliżmu pulmonari)
- Infezzjonijiet ta' kull tip inkluż infezzjoni tas-sinuses ta' madwar l-imnieher, infezzjoni tal-pulmun u tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
- Qtugħ ta' nifs
- Vista mċajpra
- L-ġhajnejn jiċċajpru (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-demm li jista' jikkawża nefha tal-arterji (vaskulite)
- Żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek (diġabete)
- Tnaqqis fil-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek
- Uġiġh ta' ras
- Tinfaraġ
- Ġilda xotta
- Depressjoni, tibdil fil-burdata, diffikultà biex torqod
- Sogħla
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm
- Sensazzjoni vaga ta' skumdità tal-ġisem, ma thossokx tajjeb
- Ħalq infjammata u bil-feriti, ħalq xott
- Deidratazzjoni

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

- Il-qerda ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija emolitika)
- Ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda
- Ħruġ ta' demm mill-ħanek, mill-istonku, jew mill-imsaren
- Żieda fil-pressjoni tad-demm, taħbit bil-mod, mgħaġġel jew irregolari tal-qalb
- Żieda fl-ammont ta' sustanza li tirriżulta minn tqassim normali u anormali ta' ċelluli ħomor tad-demm
- Żieda f'tip ta' proteina li hija indikazzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġisem
- Il-ġilda tiskura, tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek minħabba ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, tipikament ikkawżat minn tbengil; nefha tal-ġilda mimlija bid-demm; tbengil
- Żieda fl-aċidu uriku fid-demm
- Eruzzjonijiet tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, qsim tal-ġilda, il-ġilda li tinqala' jew titqaxxar, ħorriqja
- Ħakk, żieda fl-ġħaraq, ġħaraq bil-lejl
- Diffikultà biex tibra', uġiġh fil-grizmejn, diffikultà bil-kwalità tal-vuċi jew tibdil fil-vuċi
- Imnieher inixxi
- Produzzjoni ta' ħafna aktar awrina jew ħafna inqas awrina min-normal jew in-nuqqas ta' abilità li tikkontrolla l-awrina
- Demm mal-awrina
- Qtugħ ta' nifs speċjalment meta timtedd (li jista' jkun sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Diffikultà biex ikollok erezzjoni
- Puplesija, ħass ħażin, vertigini (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-dirġajn, l-ghonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, thoss li għandek l-ġħaraq u tkun bla nifs, thossok imdardar jew tirremetti, li jistgħu jkunu sintomi ta' attakk ta' qalb (infart mijokardijaku)
- Dgħufija fil-muskoli, nuqqas ta' enerġija
- Uġiġh fl-ghonq, uġiġh fis-sider
- Tkexxix ta' bard
- Nefha 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
- Hsara fil-fwied
- Indeboliment fil-bilanċ, diffikultà biex tiċċaqlaq
- Tittarrax, żanzin fil-widnejn (tinnitus)
- Uġiġ fin-nervituri, sensazzjoni mhux normali li ddejqek speċjalment meta tmiss miegħek xi haġa
- Ammont eċċessiv ta' haġid fil-ġisem
- Għatx
- Konfużjoni
- Uġiġ fis-snien
- Waqgħa li tista' tirriżulta f'korriment

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

- Hruġ ta' demm fil-kranju
- Problemi ċirkulatorji
- Telf tal-vista
- Telf ta' aptit sesswali (libido)
- Tagħmel ammonti kbar ta' awrina flimkien ma' uġiġ fl-għadam u dgħufija, li jistgħu ikunu sintomi ta' disturb fil-kliewi (sindrome ta' Fanconi)
- Pigmentazzjoni safra fil-ġilda, fil-membrana mukuża jew fl-għajnejn (suffeġra), ippurgar ta' lewn ċar, awrina ta' lewn skur, haġid tal-ġilda, raxx, uġiġ jew nefha tal-istonku – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' dannu fil-fwied (insuffiċjenza tal-fwied)
- Uġiġ fl-istonku, gass żejjed, jew dijarea, li jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni fil-musrana l-kbira (imsejha kolite jew caecitis)
- Hsara liċ-ċelloli tal-kliewi (imsejha nekrozi tubulari tal-kliewi)
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek, sensitività għad-dawl tax-xemx
- Sindrome tal-lisi tat-tumur - kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jsejnhu waqt il-kura tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr il-kura. 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.
- Increase in blood pressure within blood vessels that supply the lungs (pulmonary hypertension)

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

- Uġiġ għal għarrieda, jew uġiġ hafif iżda li jmur għall-agħar fin-naħa ta' fuq tal-istonku u/jew fid-dahar, li jibqa' għal ftit ijiem, possibbilment akkompanjat minn nawsja, rimettar, deni u rata mgħaġġla tal-polz - dawn is-sintomi jistgħu jkunu minhabba infjammazzjoni tal-frixa.
- Tharhir, qtugħ ta' nifs jew sogħla xotta, li jistgħu jkunu sintomi kkawżati minn infjammazzjoni tat-tessut fil-pulmun.
- Każijiet rari ta' diżintegrazzjoni tal-muskoli (uġiġ fil-muskoli, dgħufija 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' uġiġ fil-ġogi u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Tkissir tal-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren. Dan jista' jwassal għal infezzjoni serja hafna. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġ 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 "hruq ta' Sant'Antnin", marda virali li tikkawża raxx tal-ġilda bl-uġiġ u bl-infafet) u r-rikorrenza ta' infezzjoni bl-epatite B (li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u l-għajnejn, awrina ta' kulur kannella skur, uġiġ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku, deni u thossok imdardar jew tirremetti).
- Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu (bħal kilwa, qalb).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lenalidomide Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis fil-pakkett.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord 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: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, iron oxide black (E172), titanium dioxide (E171)
 - linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) u potassium hydroxide)

Lenalidomide Accord 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: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171)

linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) u potassium hydroxide)

Lenalidomide Accord 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: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, iron oxide red (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132)
 -
 - linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine

(E132) u potassium hydroxide)

Lenalidomide Accord 10 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 10 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanza mhux attivi l-oħra huma:
 - il-kontenut tal-kapsula: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, indigo carmine (E132), iron oxide yellow (E172) u titanium dioxide (E171)
 - linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) u potassium hydroxide)

Lenalidomide Accord 15 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula fiha 15 mg ta' lenalidomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - kontenut tal-kapsula: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171)
 - linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) u potassium hydroxide)

Lenalidomide Accord 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: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, indigo carmine (E132), iron oxide yellow (E172) u titanium dioxide (E171)
 - linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) u potassium hydroxide)

Lenalidomide Accord 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: lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate.
 - qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171)
- linka tal-istampar: linka sewda u ħadra (li tinkludi shellac, propylene glycol (E1520), iron oxide black (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) u potassium hydroxide)

Kif jidher Lenalidomide Accord u l-kontenut tal-pakkett

Lenalidomide Accord 2.5 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "5" ta' madwar tul ta' 11.0 mm sa 11.8mm, b'kappa griża u korp opak abjad b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "2.5 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 5 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs "5" ta' madwar tul ta' 11.0 mm sa 11.8mm, b'kappa u korp opak abjad b'"LENALIDOMIDE" stampata fuq il-kappa bl-iswed u "5 mg" stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta' kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 7.5 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs “4” ta’ madwar tul ta’ 14.0 mm sa 14.8mm, b’kappa vjola opaka u korp abjad opak b’“LENALIDOMIDE” stampata fuq il-kappa bl-iswed u “7.5 mg” stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta’ kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 10 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs “3” ta’ madwar tul ta’ 15.4 mm sa 16.2mm, b’kappa ħadra kulur il-werqa u korp abjad opak b’“LENALIDOMIDE” stampata fuq il-kappa bl-iswed u “10 mg” stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta’ kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 15 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs “2” ta’ madwar tul ta’ 17.4 mm sa 18.2mm, b’kappa orangjo opaka u korp abjad opak b’“LENALIDOMIDE” stampata fuq il-kappa bl-iswed u “15 mg” stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta’ kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 20 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs “1” ta’ madwar tul ta’ 19.0 mm sa 19.8 mm, b’kappa ħadra opaka u korp abjad opak b’“LENALIDOMIDE” stampata fuq il-kappa bl-iswed u “20 mg” stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta’ kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord 25 mg huma kapsuli ibsin tal-gelatin daqs “0” ta’ madwar tul ta’ 21.0 mm sa 21.8 mm, b’kappa u korp abjad opak b’“LENALIDOMIDE” stampata fuq il-kappa bl-iswed u “25 mg” stampata fuq il-korp bl-aħdar, li fih trab ta’ kulur abjad għal jagħti fl-abjad.

Lenalidomide Accord kapsuli ibsin jiġu f’folja tal-folj tal- OPA AL PVC/Aluminju mtaqqba ta’ unità tad-doża.

Daqs tal-pakkett ta’ 7x1 jew 21x1 kapsuli.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanja

Manifattur

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f’

Sorsi ohra ta’ informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.