

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebbsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg jew 25 mg ta' lenalidomide.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebbsa (kapsula)

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin

L-għatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa aħdar b'marka sewda ta' 2.5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebbsa: 4, tul  $14 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin

L-għatu tal-kapsula huwa blu, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebbsa: 2, tul  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin

L-għatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 7.5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebbsa: 1, tul  $19 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin

L-għatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 10 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebbsa: 0, tul  $21 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin

L-għatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 15 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebbsa: 2, tul  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin

L-għatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 20 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebbsa:

1, tul  $19 \pm 1$  mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin

L-ghatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 25 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 0, tul  $21 \pm 1$  mm.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

#### Majeloma multipla

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto mogħti waħdu hu indikat għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun għet iddijanjustikata għall-ewwel darba u li kellhom trapjant awtologu ta' ċelluli staminali.

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto flimkien ma' dexamethasone hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rċievew mill-inqas terapija waħda fil-passat.

#### Limfoma follikulari

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

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-trattament 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 it-trattament u l-bidu mill-ġdid tat-trattament, 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 ddijanjustikata għall-ewwel darba (NDMM)

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

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

#### Doża rakkomandata

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

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

Passi biex tnaqqas id-doża

|                    | Lenalidomide <sup>a</sup> | Dexamethasone <sup>a</sup> |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| 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           |

<sup>a</sup> It-tnaqqis fid-doża għaż-żewġ prodotti jista' jiġi mmaniġġjat b'mod indipendenti

#### Tromboċitopenija

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

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

#### Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) – newtrogenija

| Meta l-ANC                                                                                                                                          | Kors rakkomandat <sup>a</sup>                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L-ewwel jaqqgħu għal $< 0.5 \times 10^9/L$<br>Imorru lura għal $\geq 1 \times 10^9/L$ meta n-newtrogenija tkun l-unika toossiċità li tiġi osservata | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Erġa' ibda lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum                             |
| Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta toossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, ħlief newtrogenija, jiġu osservati                | Erġa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum                                                               |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht $< 0.5 \times 10^9/L$<br>Imorru lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$                                                | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Erġa' ibda lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum. |

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

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

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

#### Trattament inizjali: Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

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

Id-doża tal-bidu rrakkomandata ta' lenalidomide hi 25 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1-14 ta' kull ċiklu ta' 21 jum flimkien ma' bortezomib u dexamethasone. Bortezomib għandu jingħata bħala

injezzjoni għal taht il-ġilda (1.3 mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfiċje tal-ġisem) darbtejn fil-ġimgħa f'jiem 1, 4, 8 u 11 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża, l-iskeda u l-aġġustamenti fid-doża tal-prodotti mediċinali li jingħataw ma' lenalidomide, ara Sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

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

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

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

Passi biex titnaqqas id-doża

|                    | Lenalidomide <sup>a</sup> |
|--------------------|---------------------------|
| 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                    |

<sup>a</sup> It-tnaqqis fid-doża għall-prodotti kollha jista' jiġi mmaniġġjat b'mod indipendenti

Tromboċitopenija

|                                                                                                          |                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meta l-plejtlits                                                                                         | Kors rakkomandat                                                                                                     |
| Jaqqhu għal < 30 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                    | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                                                                  |
| Jerġghu lura għal ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L                                                              | Kompli t-trattament b'lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum                                                 |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht 30 x 10 <sup>9</sup> /L<br>Jerġghu lura għal ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum |

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) – newtopenija

|                                                                                                                                            |                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Meta l-ANC                                                                                                                                 | Kors rakkomandat <sup>a</sup>                                                  |
| L-ewwel jaqqhu għal < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                                             | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                            |
| Jerġghu lura għal ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /L meta n-newtopenija tkun l-unika tossiċità osservata                                             | Kompli lenalidomide bid-doża tal-bidu darba kuljum                             |
| Jerġghu lura għal ≥ 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L meta jkunu osservati tossiċitajiet ematoloġiċi dipendenti fuq id-doża appartati n-newtopenija | Kompli lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum                          |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                               | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                            |
| Jerġghu lura għal ≥ 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                                               | Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum. |

<sup>a</sup> Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtopenija 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 trapjant

It-trattament b'Lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun ta' < 1.5 x 10<sup>9</sup>/L, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' < 75 x 10<sup>9</sup>/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 trattati 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 <sup>a</sup> | 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 |

<sup>a</sup> 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

#### Tromboċitopenija

|                                                           |                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meta l-plejtlits                                          | Kors rakkomandat                                                                                               |
| L-ewwel jaqgħu għal < 25 x 10 <sup>9</sup> /L             | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                                                            |
| Jerġgħu lura għal ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /L               | Erga' ibda lenalidomide u melphalan fil-livell tad-doża -1                                                     |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht 30 x 10 <sup>9</sup> /L | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                                                            |
| Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /L               | Erga' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2 jew -3) darba kuljum. |

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

|                                                                                                                                        |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Meta l-ANC                                                                                                                             | Kors rakkomandat <sup>a</sup>                                                      |
| L-ewwel jaqgħu għal < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                                         | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                                |
| Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L meta n-newtropenija tkun l-unika tossiċità li tiġi osservata                              | Erga' ibda lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum                             |
| Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, ħlief newtropenija, jiġu osservati | Erga' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum                        |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                           | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                                |
| Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                                           | Erga' ibda lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum. |

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

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

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

<sup>a</sup> 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 |
|------------------|------------------|

|                                                                                                   |                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jaqqghu għal $< 30 \times 10^9/L$                                                                 | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide                                                                                  |
| Jerġghu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$                                                         | Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum                                                              |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht $30 \times 10^9/L$<br>Jerġghu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$ | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum |

#### *Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija*

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

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

#### *Majeloma multipla b'mill-inqas terapija waħda fil-passat*

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda 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 jaqqghu għal $< 30 \times 10^9/L$<br>Jerġghu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$            | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1                                                                                                              |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht $30 \times 10^9/L$<br>Jerġghu lura għal $\geq 30 \times 10^9/L$ | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2 jew -3) darba kuljum. Tihux doża ta' inqas minn 5 mg darba kuljum. |

#### *Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija*

|                                                                                                                                                    |                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meta l-ANC                                                                                                                                         | Kors rakkomandat <sup>a</sup>                                                             |
| L-ewwel jaqqghu għal $< 0.5 \times 10^9/L$<br>Jerġghu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta n-newtopenija hi l-unika tossiċità li tkun osservata | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>Kompli lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum |
| Jerġghu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża li mhumix oħrajn ikunu osservati                  | Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum                                   |

|                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht $< 0.5 \times 10^9/L$<br>Jerġgħu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide<br>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. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>a</sup>Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtopenija 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.

### Limfoma follikulari (FL)

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda 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' trattament. Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' rituximab hi 375 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini (IV) kull ġimgha 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 it-trattament b'lenalidomide u aghmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem                                                            |
| Jerġgħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$            | Kompli fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1)                                                            |
| Għal kull waqgħa sussegwenti taht $50 \times 10^9/L$ | Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem                                                            |
| Jerġgħu lura għal $\geq 50 \times 10^9/L$            | Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3). Tagħtix doża taht il-livell tad-doża -3. |

### Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtopenija

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

### *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 ssirihom stampa tal-kimika tad-demm b'testijiet fuq demm li jittiehed kull ġimgħa matul l-ewwel ċiklu u kif indikat klinikament.

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

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

### *Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur*

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

### L-indikazzjonijiet kollha

Għal tossiċitajiet oħrajn ta' grad 3 jew 4 li jkunu ġġudikati li huma relatati ma' lenalidomide, it-trattament għandu jitwaqqaf u jinbada mill-ġdid biss fil-livell ta' doża iktar baxxa 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 anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx ta' grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspett tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN – toxic epidermal necrosis) jew Reazzjoni tal-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) tiġi ssuspettata, u m'għandux jerġa' jitkompla wara li jkun twaqqaf minhabba dawn ir-reazzjonijiet.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

#### *Anzjani*

Data farmakokinetika disponibbli bħalissa hi deskritta f'sezzjoni 5.2. Lenalidomide intuża fi studji kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla li kellhom sa 91 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 ddiġanjostikata għall-ewwel darba li jkollhom 75 sena u aktar, għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel mat-trattament jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena, ittrattati 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' trattament ta' 28 jum.

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

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

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

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

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

#### Limfoma follikulari

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

#### Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

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

L-ebda aġġustamenti fid-doża m'huma meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment ħafif renali u majeloma multipla jew limfoma follikulari.

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

#### Majeloma multipla

| <b>Funzjoni renali (CLcr)</b>                                                       | <b>Aġġustament fid-doża</b>                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indeboliment moderat renali<br>( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$ )        | 10 mg darba kuljum <sup>1</sup>                                                              |
| Indeboliment sever renali<br>(CLcr < 30 mL/min, li ma teħtieġx id-dijaliżi)         | 7.5 mg darba kuljum <sup>2</sup><br>15 mg kull jumejn                                        |
| Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD)<br>(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. |

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

<sup>2</sup>F'pajjiżi fejn il-kapsula ta' 7.5 mg hi disponibbli.

#### Limfoma follikulari

| Funzjoni tal-kliewi (CLCr)                                                                                                                    | Aġġustament fid-doża<br>(jiem 1sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Indeboliment moderat tal-kliewi<br>( $30 \leq \text{CLCr} < 60 \text{ mL/min}$ )                                                              | 10 mg darba kuljum <sup>1,2</sup>                                   |
| Indeboliment sever tal-kliewi<br>( $\text{CLCr} < 30 \text{ mL/min}$ , li ma jeħtieġx id-dijaliżi)                                            | L-ebda data mhi disponibbli <sup>3</sup>                            |
| Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i> )<br>( $\text{CLCr} < 30 \text{ mL/min}$ , li jeħtieġ id-dijaliżi) | L-ebda data mhi disponibbli <sup>3</sup>                            |

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

<sup>2</sup> Għal pazjenti fuq doża tal-bidu ta' 10 mg, f'każ ta' tnaqqis fid-doża għall-immaniġġjar ta' newtropenija jew trombocitopenija 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.

<sup>3</sup> Pazjenti b'indeboliment renali sever jew ESRD ġew esklużi mill-istudju.

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

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-kapsuli ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto għandhom jittieħdu mill-ħalq bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin fil-jiem skedati. Wieħed m'għandux jiftaħ, jaqsam il-kapsuli jew jomgħodhom (ara sezzjoni 6.6). Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ, preferibbilment mal-ilma, mal-ikel jew mingħajru.

Il-kapsuli ta' Lenalidomide m'għandhomx jiġu mbuttati minn ġol-fojl fil-folja peress li dan jista' jikkaguna ħsara lill-kapsula. Il-kapsula għandha titneħħa mill-pakkett billi tqaxxar il-folja minn ċellola ta' nuffata separata.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

**Meta lenalidomide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn, irid jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti qabel jinbeda t-trattament.**

#### 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. Fix-xadini, lenalidomide qanqal malformazzjonijiet simili għal dawk deskritti b'thalidomide (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Jekk lenalidomide jittieħed 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, ħlief 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 hliet jekk tissodisfa mill-inqas wieħed mill-kriterji li ġejjin:

- Età  $\geq 50$  sena u amenorreika għal  $\geq 1$  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 tal-utru.

### Pariri

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

- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku mistenni lit-tarbija mhix imwiela
- Hi tifhem il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva mingħajr interruzzjoni, mill-inqas 4 ġimgħat qabel jibda t-trattament, matul il-perjodu kollu tat-trattament, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-trattament
- 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-htieġa li tiegħu parir malajr jekk hemm riskju ta' tqala
- Hi tifhem il-htieġa li tibda t-trattament malli tingħata lenalidomide wara test tat-tqala negattiv
- Hi tifhem il-htieġa u taċċetta li tagħmel test tat-tqala kull mill-inqas 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
- Tirrikonoxxi li tifhem il-perikli u l-prekawżjonijiet meħtieġa marbuta mal-użu ta' lenalidomide.

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

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

Min jordna 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 wieħed effettiv ta' kontraċezzjoni għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel it-terapija, matul it-terapija, u sa mill-inqas 4 ġimgħat wara t-terapija b'lenalidomide, u anke f'każ ta' interruzzjoni tad-doża, hliet jekk il-pazjenta tagħmel impenn għal astinenza sesswali assoluta u kontinwa, li tiġi kkonfermata kull xahar. Jekk ma tkunx stabbilita fuq

kontraċezzjoni effettiva, il-pazjenta għandha tiġi riferuta lil professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun imħarreg kif suppost, għal parir fuq il-kontraċezzjoni biex il-kontraċezzjoni tkun tista' tinbeda.

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

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

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

Sistemi ta' ġo l-utru li jerġu r-ram ġeneralment mhuwiex rakkomandati minhabba r-riskji potenzjali ta' infezzjoni fil-ħin ta' l-inserzjoni u t-telf ta' demm mestrwali li jista' jikkomprometti pazjenti b'newtopenija jew bi tromboċitopenija.

#### Ittestjar għat-tqala

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

#### Qabel ma jibda t-trattament

Test tat-tqala li jkun sorveljat medikament għandu jitwettaq matul il-konsultazzjoni, meta tinghata 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 jibda t-trattament b'lenalidomide.

#### Segwitu u t-tmiem tat-trattament

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

#### Prekawzjonijiet addizzjonali

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

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

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

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

Biex tgħin lil pazjenti jevitaw l-espożizzjoni tal-fetu għal lenalidomide, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ser jipprovdi materjal edukattiv lill-professjonisti fil-qasam tas-saħħa biex isahħah it-twissijiet dwar it-teratogenicità mistennija ta' lenalidomide, biex jipprovdi parir fuq il-kontraċezzjoni qabel ma tinbeda t-terapija, u biex jipprovdi gwida fuq il-ħtieġa għall-ittestjar għat-tqala. Min jikteb ir-riċetta jrid jinforma lill-pazjenti rġiel u nisa dwar ir-riskju teratogeniku mistenni u miżuri stretti ta' prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala u jipprovdi lill-pazjenti b'fuljett edukattiv adattat, kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti b'konformità mas-sistema nazzjonali implimentata tal-kards tal-pazjent. Distribuzzjoni kkontrollata nazzjonali giet implimentata b'kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. Sistema ta' distribuzzjoni nazzjonali kkontrollata tinkludi l-użu ta' kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti għal kontrolli tal-għoti tar-riċetta u/jew ta' tqassim tal-medicina, u l-għbir ta' data dettaljata fir-rigward tal-indikazzjoni sabiex l-użu off-label jiġi mmonitorjat mill-qrib fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-ħruġ tar-riċetta u l-għoti tal-medicina għandhom isehhu fl-istess jum. L-għoti ta' lenalidomide lil nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jsehh fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta u wara riżultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun medikament issorveljat. Riċetti għal nisa li jistgħu joħorġu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 4 ġimgħat, skont il-korsijiet tad-dożaġġ għall-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.2), u r-riċetti għall-pazjenti l-oħrajn kollha jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 12-il ġimgħa.

#### Twissijiet speċjali oħrajn u prekawzjonijiet għall-użu

##### Infart mijokardijaku

Infart mijokardijaku kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide, partikolarment f'pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju u fl-ewwel 12-il xahar meta jintuża flimkien ma' dexamethasone. Pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju – li jinkludu trombożi – 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 venużi u arterjali

F'pazjenti b'majeloma multipla, il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone hi assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż (il-biċċa l-kbira trombożi 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, it-trattament b'lenalidomide mogħti waħdu kienet assoċjata ma' riskju aktar baxx ta' tromboemboliżmu venuż (il-biċċa l-kbira trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari), minn f'pazjenti b'majeloma multipla trattati 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 cerebrovascolari) 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 trattati b'lenalidomide waħdu milli f'pazjenti b'majeloma multipla trattati b'lenalidomide f'terapija kombinata.

Konsegwentement, pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju għal tromboemboliżmu - li jinkludu trombożi 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-għoti fl-istess ħin ta' sustanzi eritropojetici jew storja medika ta' avvenimenti tromboemboliċi, jistgħu wkoll iżidu r-riskju trombottiku f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, sustanzi eritropojetici, jew sustanzi oħrajn li

jistgħu jżidu r-riskju ta' trombożi, b'at-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 eritropojetici.

Il-pazjenti u tobbha huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu trattament mediku jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider, nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn. Prodotti mediċinali 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 avveniment tromboemboliku, it-trattament irid jitwaqqaf u tinbeda terapija standard kontra l-koagulazzjoni. Meta l-pazjent ikun ġie stabbilizzat fuq trattament kontra l-koagulazzjoni, u kwalunkwe kumplikazzjonijiet tal-avveniment tromboemboliku jkun ġie immaniġġjat, it-trattament b'lenalidomide jista' jerġa' jinbeda bid-doża oriġinali li tiddependi fuq evalwazzjoni tal-benefiċċji/riskji involuti. Il-pazjent għandu jkompli t-trattament kontra l-koagulazzjoni matul il-kors tat-trattament b'lenalidomide.

#### Pressjoni tad-demem pulmonari

Każijiet ta' pressjoni għolja pulmonari, xi wħud fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti trattati 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-tossiċitajiet 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 ta' trattament b'lenalidomide, u kull xahar wara dak il-perjodu, biex isir monitoraġġ għal ċitopeniji. F'pazjenti b'limfoma follikulari, l-iskema ta' monitoraġġ għandha tkun ta' kull ġimgħa fl-ewwel 3 ġimgħat ta' ċiklu 1 (28 jum), kull ġimagħtejn matul ċikli 2 sa 4, imbagħad fil-bidu ta' kull ċiklu minn hemm 'il quddiem. Interruzzjoni fid-doża u/jew tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

F'każ ta' newtropenija, it-tabib għandu jikkunsidra l-użu ta' fatturi tat-tkabbir fl-immaniġġjar tal-pazjent. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw episodji ta' deni immedjatament. Hu rakkomandat li l-pazjenti u t-tobba joqogħdu attenti għas-sinjali u s-sintomi ta' hrugħ ta' demm, li jinkludu tikek żgħar vjola fuq il-ġilda u epistassi, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali fl-istess hin suxxettibbli li jinduċu hrugħ 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 trattati b'manteniment b'lenalidomide

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

B'mod ġenerali, newtropenija ta' grad 4 ġiet osservata bi frekwenza oghla 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-trattament ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 16.4% vs 0.7% f'IFM 2005-02, rispettivament). AEs ta' newtropenija li jiżviluppaw mit-trattament li jwasslu għat-twaqqif ta' lenalidomide ġew irrappurtati f'2.2% tal-pazjenti f'CALGB 100104 u 2.4% tal-pazjenti f'IFM 2005-02, rispettivament. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 ġiet irrappurtata fi frekwenzi simili fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo fiż-żewġ studji (0.4% vs 0.5% [0.4% vs 0.5% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment])

f'CALGB 100104 u 0.3% vs 0% f'IFM 2005-02, rispettivamente). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw fil-pront episodji ta' deni, għax interruzzjoni tat-trattament u/jew tnaqqis fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 giet osservata bi frekwenza oghla fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi placebo fi studji li evalwaw il-manteniment b'lenalidomide f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT (37.5% vs 30.3% [17.9% vs 4.1% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 13.0% vs 2.9% f'IFM 2005-02, rispettivamente). 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 mhumx eliġibbli għal trapijant trattati b'lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

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

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

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunx eliġibbli għal trapijanti trattati b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone

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

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunx eliġibbli għal trapijanti trattati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone fil-provi kliniċi ta' pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla, hi assoċjata ma' inċidenza oghla ta' newtrogenija ta' grad 4 (34.1% fil-parti tal-istudju dwar melphalan, prednisone u lenalidomide, segwita minn lenalidomide [MPR+R] u melphalan, prednisone u lenalidomide, segwiti minn pazjenti trattati bi placebo [MPR+p] meta mqabbla ma' 7.8% f'pazjenti trattati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' grad 4 ġew osservati b'mod mhux frekwenti (1.7% f'pazjenti trattati b'MPR+R/MPR+p meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti trattati 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 trattati b'MPR+R/MPR+p, meta mqabbla ma' 13.7% f'pazjenti trattati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8).

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

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

ma' 0.0% f'pazjenti trattati bil-plaċebo/dexamethasone; ara sezzjoni 4.8).

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

#### Limfoma follikulari

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

#### Disturbi tat-tirojde

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

#### Newropatija periferali

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

L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' bortezomib u dexamethasone għol-vini f'pazjenti b'majeloma multipla huwa assoċjat ma' frekwenza oġhla ta' newropatija periferali. Il-frekwenza kienet aktar baxxa meta bortezomib ingħata taħt il-ġilda. 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 it-trattament. Għandu jkun hemm kawtela meta dawn il-pazjenti jiġu introdotti għal lenalidomide. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, speċjalment matul l-ewwel ċiklu jew waqt iż-żieda fid-doża, u għandhom jittiehdu prekawzjonijiet xierqa.

#### Limfoma 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 trattati b'kortikosteroidi, NSAIDs u/jew analġesiċi 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 ċiklu jew għal żmien itwal, skont kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### 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 f'pazjenti trattati b'lenalidomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet minn daww li jagħtuhom ir-riċetta, u għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjatament jekk jiżviluppaw dawn is-sintomi. Lenalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġioedema, 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.

#### It-tieni tumuri malinni primarji

Ġiet osservata zieda ta' tieni tumuri malinni primarji (second primary malignancies, SPM) fil-provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma li ġew trattati 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba f'pazjenti li mhumieħ eliġibbli għal trapjant, ġiet osservata zieda ta' 4.9 darbiet fir-rata ta' incidenza ta' SPM ematoloġika (każijiet ta' AML, MDS) f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone sal-progressjoni (1.75 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) meta mqabbel ma' melphalan flimkien ma' prednisone (0.36 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna).

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

F'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' dexamethasone sal-progressjoni jew għal 18-il xahar, ir-rata ta' incidenza 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' incidenza ta' tumor 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, ir-rata ta' incidenza għal SPM ematoloġika kienet ta' 0.00 – 0.16 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna u r-rata ta' incidenza 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, wieħed għandu jżommu f'moħħu meta jikkunsidra u juża lenalidomide f'dan l-ambitu.

Ir-rata ta' incidenza 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-placebo (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' incidenza 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-placebo (1.26 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna esposti għal lenalidomide wara ASCT u 0.60 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna għal pazjenti mhux esposti għal lenalidomide wara ASCT).

Ir-riskju ta' okkorrenza ta' SPM ematoloġika jrid jiġi kkunsidrat qabel ma jinbeda t-trattament b'lenalidomide jew flimkien ma' melphalan jew immedjatament wara doża għolja ta' melphalan u ASCT. It-tobba għandhom jevalwaw bir-reqqa lil pazjenti qabel u waqt it-trattament billi jużaw

screening standard tal-kanċer għall-okkorrenza ta' SPM u jibdew il-trattament kif indikat.

#### It-tieni tumuri malinni primarji f'limfoma follikulari

Fi studju kliniku tal-iNHL li kien jinkludi pazjenti b'limfoma follikulari ma giet osservata l-ebda zieda fir-riskju ta' SPMs fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar placebo/ rituximab. SPM ematoloġiċi ta' AML sehhew f'0.29 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab meta mqabbla ma' 0.29 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo/rituximab. Ir-rata tal-inċidenza ta' SPMs ematoloġiċi flimkien ma' tumuri solidi (bl-esklużjoni ta' tumuri tal-ġilda li mhumieq 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 mhumieq melanoma huma riskji identifikati u jinkludu karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda jew karċinoma taċ-ċelluli bażali.

It-tobba għandhom jimmonitorjaw lill-pazjenti għall-iżvilupp ta' SPMs. Kemm il-benefiċċju potenzjali ta' lenalidomide u r-riskju ta' SPMs għandhom jiġu kkunsidrati meta tkun qed jiġi kkunsidrat it-trattament b'lenalidomide.

#### Disturbi fil-fwied

Insuffiċjenza tal-fwied, li tinkudi każijiet fatali, giet irrappurtata f'pazjenti trattati 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 trattament b'antibijotiċi, jistgħu jkunu fatturi ta' riskju.

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

Lenalidomide jitnehha mill-kliwi. Hu importanti li taġġusta d-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sabiex tevita livelli fil-plażma li jistgħu jżidu r-riskju u l-frekwenza għal reazzjonijiet avversi ematoloġiċi jew 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 ogħla ta' infezzjonijiet giet osservata b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone milli b'MPT f'pazjenti b'NDMM li mhumieq eliġibbli għal trapjant, u b'manteniment b'lenalidomide meta mqabbla ma' placebo f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT. Infezzjonijiet ta' grad  $\geq 3$  sehhew fil-kuntest ta' newtopenija f'inqas minn terz tal-pazjenti. Pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju għal infezzjonijiet għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika fil-pront mal-ewwel sinjal ta' infezzjoni (eż., sogħla, deni, eċċ.) u b'hekk jippermettu mmaniġġjar bikri biex titnaqqas is-severità.

#### Attivazzjoni mill-ġdid virali

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

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

Xi 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 tat-trattament b'lenalidomide u trattament antivirali adegwata.

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

#### Lewkoencefalopatija multifokali progressiva

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

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

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

#### Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjożikata għall-ewwel darba

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

#### Katarretti

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

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

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

#### Kontraċettivi orali

Ma saru l-ebda studji dwar interazzjonijiet ma' kontraċettivi orali. Lenalidomide mhuwiex induttur tal-enzimi. Fi studju *in vitro* b'epatociti umani, lenalidomide, f'diversi konċentrazzjonijiet li kienu ttestjati, ma stimolax CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4/5. Għalhekk, l-induzzjoni li twassal għal tnaqqis fl-effikaċja tal-prodotti mediċinali, li jinkludu kontraċettivi ormonali, mhijiex mistennija jekk lenalidomide jingħata waħdu. Madankollu, dexamethasone hu magħruf li hu induttur minn dġajjef sa moderat ta' CYP3A4 u x'aktarx li jaffettwa wkoll enzimi oħrajn kif ukoll it-trasportaturi. Ma jistax jiġi

eskluz li l-effikaċja ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas matul it-trattament. Miżuri effettivi għandhom jittiehdu biex it-tqala tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

### Warfarin

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

### Digoxin

L-ġhoti fl-istess hin b' 10 mg darba kuljum ta' lenalidomide zied 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 (dożi oġġla ta' lenalidomide u trattament fl-istess hin b'dexamethasone). Għalhekk, il-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta' digoxin hu rakkomandat matul it-trattament b' lenalidomide.

### Statins

Hemm zieda fir-riskju ta' rabdomijolożi 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 tat-trattament.

### Dexamethasone

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

### Interazzjoni ma' inibituri qawwija ta' glikoproteina P (P-gp)

*In vitro*, lenalidomide, hu substrat ta' P-gp, iżda mhuwiex inibitur ta' P-gp. L-ġhoti flimkien ta' dożi 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-ġhoti flimkien ta' lenalidomide ma jibdix il-farmakokinetika ta' temsirolimus.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

Minhabba l-potenzjal teratoġeniku, lenalidomide għandu jiġi preskritt taħt Programm ta' Prevenzjoni tat-tqala (ara sezzjoni 4.4), ħlief 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 sseħħ f'mara trattata b' lenalidomide, it-trattament tirid jitwaqqaf u l-pazjenta tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir. Jekk it-tqala sseħħ f'sieħba ta' pazjent raġel li jkun qed jieħu lenalidomide, hu rakkomandat li s-sieħba 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 it-trattament, u ma jkunx jista' jiġi osservat fis-semen uman 3 ijiem wara li s-sustanza titwaqqaf fil-persuna f'saħħitha (ara sezzjoni

5.2). Bħala prekawzzjoni, u meta wiehed jikkunsidra popolazzjonijiet speċjali bi żmien tal-eliminazzjoni mtawwal, bħal indeboliment tal-kliwi, il-pazjenti rġiel kollha li jkunu qed jieħdu lenalidomide għandhom jużaw il-kondoms sakemm iddum it-trattament, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament, jekk is-sieħba tagħhom tkun tqila jew tista' tohroġ 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.

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

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Lenalidomide għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Gheja kbira, sturdament, ngħas, 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 trattati b'manteniment b'lenalidomide*

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

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

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

Fl-istudju IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi osservati aktar ta' spiss bid-doża ta' manteniment ta' lenalidomide milli bi 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 tat-trattament ta' manteniment]), tromboċitopenija (72.3% [61.6%]), dijarea (54.5% [46.4%]), raxx (31.7% [25.0%]), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (26.8% [26.8%]), għeja (22.8% [17.9%]), lewkopenija (22.8% [18.8%]) u anemija (21.0% [13.8%]).

Pazjenti b' majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba li mhumiex 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-demmi baxxa (6.5%), infezzjoni fil-pulmun (5.7%), deidratazzjoni (5.0%)

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

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjant trattati 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%), uġiġ fid-dahar (32.0%), astenja (28.2%), nuqqas ta' rqad (27.6%), raxx (24.3%), nuqqas ta' aptit (23.1%), soġħla (22.7%), deni (21.4%), u spażmi tal-muskoli (20.5%).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjant trattati 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%), soġħla (24.0%), nuqqas ta' aptit (23.7%), u astenja (22.0%).

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

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

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

- Tromboemboliżmu venuż (trombozi tal-vini profondi, emboliżmu pulmonari) (ara sezzjoni 4.4)
- Newtopenija ta' grad 4 (ara sezzjoni 4.4).

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

### Limfoma folliculari

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

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

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

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi/Terminu Ppreferut                                  | L-ADRs kollha/Frekwenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet</b>                                          | <u>Komuni ħafna</u><br>Pnewmonja <sup>o,a</sup> , Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni newtropenika, Bronikite <sup>o</sup> , Influenza <sup>o</sup> , Gastroenterite <sup>o</sup> , Sinusite, Nażofaringite, Rinite<br><br><u>Komuni</u><br>Infezzjoni <sup>o</sup> , Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina <sup>o,*</sup> , Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni fil-pulmun <sup>o</sup> | <u>Komuni ħafna</u><br>Pnewmonja <sup>o,a</sup> , Infezzjoni newtropenika<br><br><u>Komuni</u><br>Sepsis <sup>o,b</sup> , Batteremija, Infezzjoni fil-pulmun <sup>o</sup> , Infezzjoni batterjali fin-naħa t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Bronkite <sup>o</sup> , Influenza <sup>o</sup> , Gastroenterite <sup>o</sup> , Herpes zoster <sup>o</sup> , Infezzjoni <sup>o</sup> |
| <b>Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b> | <u>Komuni</u><br>Sindrome majelodisplastiku <sup>o,*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                               |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika</b>              | <u>Komuni hafna</u><br>Newtrogenija <sup>^,^</sup> , Newtrogenija bid-deni <sup>^,^</sup> , Tromboċitopenija <sup>^,^</sup> , Anemija, Lewkopenija <sup>^</sup> , Limfopenija | <u>Komuni hafna</u><br>Newtrogenija <sup>^,^</sup> , Newtrogenija bid-deni <sup>^,^</sup> , Tromboċitopenija <sup>^,^</sup> , Anemija, Lewkopenija <sup>^</sup> , Limfopenija<br><br><u>Komuni</u><br>Panċitopenija <sup>^</sup> |
| <b>Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni</b>               | <u>Komuni hafna</u><br>Ipokalemija                                                                                                                                            | <u>Komuni</u><br>Ipokalemija, Deidratazzjoni                                                                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi fis-Sistema Nervuża</b>                           | <u>Komuni hafna</u><br>Parestesija<br><br><u>Komuni</u><br>Newropatija periferali <sup>c</sup>                                                                                | <u>Komuni</u><br>Ugħigh ta' ras                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Disturbi Vaskulari</b>                                     | <u>Komuni</u><br>Embolizmu pulmonari <sup>^,*</sup>                                                                                                                           | <u>Komuni</u><br>Trombożi tal-vini profondi <sup>^,^,^d</sup>                                                                                                                                                                    |
| <b>Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali</b>         | <u>Komuni hafna</u><br>Sogħla<br><br><u>Komuni</u><br>Qtugħ ta' nifs <sup>^</sup> , Imnieher inixxi                                                                           | <u>Komuni</u><br>Qtugħ ta' nifs <sup>^</sup>                                                                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi Gastrointestinali</b>                             | <u>Komuni hafna</u><br>Dijarea, Stitikezza, Ugħigh addominali, Dardir<br><br><u>Komuni</u><br>Rimettar, Ugħigh addominali fin-naħa ta' fuq                                    | <u>Komuni</u><br>Dijarea, Rimettar, Dardir                                                                                                                                                                                       |
| <b>Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara</b>                       | <u>Komuni hafna</u><br>Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali                                                                                                   | <u>Komuni</u><br>Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali                                                                                                                                                            |
| <b>Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda</b>     | <u>Komuni hafna</u><br>Raxx, Ġilda xotta                                                                                                                                      | <u>Komuni</u><br>Raxx, Hakk                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Disturbi Muskuloskelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi</b>   | <u>Komuni hafna</u><br>Spažmi tal-muskoli<br><br><u>Komuni</u><br>Mijaġġa, Ugħigh muskuloskelettriku                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata</b> | <u>Komuni hafna</u><br>Għeja kbira, Astenija, Deni                                                                                                                            | <u>Komuni</u><br>Għeja, Astenija                                                                                                                                                                                                 |

<sup>1</sup> Reazzjonijiet avversi rrapportati bħala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT

\* Japplika għal reazzjonijiet avversi serji tal-medicina biss

<sup>^</sup> Ara sezzjoni 4.8 deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

<sup>c</sup> It-terminu AE kombinat "Newropatija periferali" jinkludi t-termini ppreferuti (PTs) li ġejjin: Newropatija periferali, Newropatija periferali tal-moviment, Newropatija sensorjali periferali, Polineuropatija.

<sup>d</sup> It-terminu AE kombinat "Trombożi tal-vini profondi" jinkludi l-PTs li ġejjin: Trombożi tal-vini profondi, Trombożi, Trombożi vena

### Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'MM

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

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

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut                                | L-ADRs kollha/Frekwenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet</b>                                          | <p><u>Komuni hafna</u><br/>Pnewmonja<sup>0,00</sup>, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju<sup>0</sup>, Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)<sup>0</sup>, Nażofaringite, Fringite, Bronkite<sup>0</sup>, Rinite</p> <p><u>Komuni</u><br/>Sepsis<sup>0,00</sup>, Infezzjoni fil-pulmun<sup>00</sup>, Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina<sup>00</sup>, Sinusite<sup>0</sup></p> | <p><u>Komuni</u><br/>Pnewmonja<sup>0,00</sup>, Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)<sup>0</sup>, Ċellulite (infjamazzjoni tat-tessuti ċellulari)<sup>0</sup>, Sepsis<sup>0,00</sup>, Infezzjoni fil-pulmun<sup>00</sup>, Bronkite<sup>0</sup>, Infezzjoni fl-apparat respiratorju<sup>00</sup>, Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina<sup>00</sup>, Enterokolite infettiva</p> |
| <b>Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b> | <p><u>Mhux komuni</u><br/>Karċinoma taċ-ċelluli bażali<sup>^,0</sup>, kanċer skwamuż tal-ġilda<sup>^,0,*</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><u>Komuni</u><br/>Lewkimja majelodje akuta<sup>0</sup>, Sindrome majelodisplastiku<sup>0</sup>, Karċinoma tal-ġilda taċ-ċelluli skwamużi<sup>^,0,**</sup></p> <p><u>Mhux komuni</u><br/>Lewkimja akuta tat-tip taċ-ċelluli T<sup>0</sup>, Karċinoma taċ-ċelluli bażali<sup>^,0</sup>, Sindrome tal-Lisi tat-Tumur</p>                                                                                                      |
| <b>Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika</b>                                   | <p><u>Komuni hafna</u><br/>Newtropsenja<sup>^,0,00</sup>, Tromboċitopenija<sup>^,0,00</sup>, Anemija<sup>0</sup>, Disturb emorraġiku<sup>^</sup>, Lewkopeniji, Limfopenija</p> <p><u>Komuni</u><br/>Newtropsenja bid-deni<sup>^,0</sup>, Panċitopenija<sup>0</sup></p> <p><u>Mhux komuni</u><br/>Emolisi, Anemija emolitika awtoimmuni, Anemija emolitika</p>                                                                                  | <p><u>Komuni hafna</u><br/>Newtropsenja<sup>^,0,00</sup>, Tromboċitopenija<sup>^,0,00</sup>, Anemija<sup>0</sup>, Lewkopeniji, Limfopenija</p> <p><u>Komuni</u><br/>Newtropsenja bid-deni<sup>^,0</sup>, Panċitopenija<sup>0</sup>, Anemija emolitika</p> <p><u>Mhux komuni</u><br/>Koagulazzjoni eċċessiva, Koagulopatija</p>                                                                                                |
| <b>Disturbi fis-Sistema Immuni</b>                                                 | <p><u>Mhux komuni</u><br/>Sensittività eċċessiva<sup>^</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Disturbi fis-Sistema Endokrinarja</b>                                           | <p><u>Komuni</u><br/>Ipotiroidiżmu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni</b>                                    | <p><u>Komuni hafna</u><br/>Ipokalemija<sup>0,00</sup>, Iperglicemija, Ipoglicemija, Ipokalcemija<sup>0</sup>, Iponatremija<sup>0</sup>, Deidratazzjoni<sup>00</sup>, Nuqqas t'aptit<sup>00</sup>, Tnaqqis fil-piż</p> <p><u>Komuni</u><br/>Ipomanjesemija, Iperuikaemija,</p>                                                                                                                                                                  | <p><u>Komuni</u><br/>Ipokalemija<sup>0,00</sup>, Iperglicemija, Ipokalcemija<sup>0</sup>, Dijabete mellitus<sup>0</sup>, Ipofofatemija, Iponatremija<sup>0</sup>, Iperurikemija, Gotta, Deidratazzjoni<sup>00</sup>, Nuqqas ta' aptit<sup>00</sup>, Tnaqqis fil-piż</p>                                                                                                                                                       |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | Iperkalċemija <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Disturbi Psikjatriċi</b>                           | <u>Komuni ħafna</u><br>Depressjoni, Nuqqas ta' rqaq<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Telf ta' libido                                                                                                                                                                     | <u>Komuni</u><br>Dipressjoni, Nuqqas ta' rqaq                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi fis-Sistema Nervuża</b>                   | <u>Komuni ħafna</u><br>Newropatiji periferali <sup>∞</sup> , Parestesija, Sturdament <sup>∞</sup> , Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Uġiġħ ta' ras<br><br><u>Komuni</u><br>Atassja, Indeboliment fil-bilanċ, Sinkope <sup>∞</sup> , Nevralġija, Disestesija | <u>Komuni ħafna</u><br>Newropatiji periferali <sup>∞</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Inċident ċerebrovaskulari <sup>∞</sup> , Sturdament <sup>∞</sup> , Sinkope <sup>∞</sup> , Nevralġija<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Emorraġija intrakranjali <sup>^</sup> , Attakk iskemiku temporanju, Iskemija ċerebrali                                       |
| <b>Disturbi fil-Għajnejn</b>                          | <u>Komuni ħafna</u><br>Katarretti, Vista mċajpra<br><br><u>Komuni</u><br>Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista                                                                                                                                                               | <u>Komuni</u><br>Katarretti<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Għama                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika</b> | <u>Komuni</u><br>Tittarrax (Li tinkludi Ipoakusi), Żanżin fil-widnejn                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Disturbi fil-Qalb</b>                              | <u>Komuni</u><br>Fibrillazzjoni atriġali <sup>∞,∞</sup> , Bradikardija<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Arritmija, Titwil tal-QT, Tahbit mġaġel atriġali, Extrasystoles ventrikulari                                                                                     | <u>Komuni</u><br>Infart mijokardijaku (li jinkludi dak akut) <sup>^,∞</sup> , Fibrillazzjoni atriġali <sup>∞,∞</sup> , Insuffiċjenza kardijaka kongestiva <sup>∞</sup> , Takikardija, Insuffiċjenza kardijaka <sup>∞,∞</sup> , Iskemija mijokardijaka <sup>∞</sup>                                                                                |
| <b>Disturbi Vaskulari</b>                             | <u>Komuni ħafna</u><br>Avvenimenti tromboemboliċi vengu <sup>^</sup> , trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominanti <sup>^,∞,∞</sup> , Pressjoni baxxa <sup>∞</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Pressjoni għolja, Ekkimozi <sup>^</sup>           | <u>Komuni ħafna</u><br>Avvenimenti tromboemboliċi vengu <sup>^</sup> , trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominanti <sup>^,∞,∞</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Vaskulite, Pressjoni baxxa <sup>∞</sup> , Pressjoni għolja<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Iskemija, Iskemija periferali, Trombozi vengu intrakranjali tas-sinus |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali</b>        | <u>Komuni ħafna</u><br>Dispnea <sup>°,°°</sup> , Tinfaraġ <sup>^</sup> , Soghla<br><br><u>Komuni</u><br>Disfonija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <u>Komuni</u><br>Problemi respiratorji <sup>°</sup> ,<br>Dispneja <sup>°,°°</sup> , Uġiġh plewritiku <sup>°°</sup> ,<br>Ipossija <sup>°°</sup>                                                                                                                            |
| <b>Disturbi Gastrointestinali</b>                            | <u>Komuni ħafna</u><br>Dijarea <sup>°,°°</sup> , Stitikezza <sup>°</sup> , Uġiġh addominali <sup>°°</sup> , Nawseja, Rimettar <sup>°°</sup> , Dispepsja, Ħalq xott, Stomatite<br><br><u>Komuni</u><br>Emorraġija gastrointestinali (li tinkludi emorraġija tar-rektum, emorraġija tal-murliti, emorraġija minn ulċera peptika u hrug ta' demm ġingivali) <sup>^,°°</sup> , Disfaġja<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Kolite, Caecitis | <u>Komuni</u><br>Emorraġija gastrointestinali <sup>^,°,°°</sup> , Ostruzzjoni fil-musrana ż-żgħira <sup>°°</sup> , Dijarea <sup>°°</sup> , Stitikezza <sup>°</sup> , Uġiġh addominali <sup>°°</sup> , Nawseja, Rimettar <sup>°°</sup>                                     |
| <b>Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara</b>                      | <u>Komuni ħafna</u><br>Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase<br><br><u>Komuni</u><br>Hsara epatoċellulari <sup>°°</sup> , Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali <sup>°</sup> , Iperbilirubinemija<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Insuffiċjenza tal-fwied <sup>^</sup>                                                                                                                 | <u>Komuni</u><br>Kolestasi <sup>°</sup> , Tossicità tal-fwied, Hsara epatoċellulari <sup>°°</sup> , Żieda f'alanine aminotransferase, Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali <sup>°</sup><br><br><u>Mhux komuni</u><br>Insuffiċjenza tal-fwied <sup>^</sup> |
| <b>Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda</b>    | <u>Komuni ħafna</u><br>Raxx <sup>°°</sup> , Ħakk<br><br><u>Komuni</u><br>Urtikarja, Iperidrosi, Ġilda xotta, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Ekżema, Eritema<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Raxx minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemici <sup>°°</sup> , Tibdil fil-kulur tal-ġilda, Reazzjoni ta' sensittività għad-dawl                                                                                              | <u>Komuni</u><br>Raxx <sup>°°</sup><br><br><u>Mhux komuni</u><br>Raxx minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemici <sup>°°</sup>                                                                                                                                |
| <b>Disturbi Muskolu-skelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi</b> | <u>Komuni ħafna</u><br>Dghufija fil-muskoli <sup>°°</sup> , Spażmi tal-muskoli, Uġiġh fl-għadam <sup>°</sup> , Uġiġh u skonfort muskoluskelettriku u tat-tessut konnettiv (inkluż uġiġh fid-dahar <sup>°,°°</sup> ), Uġiġh fl-estremajiet, Mijaġġija, Artralġija <sup>°</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Nefha fil-ġogi                                                                                                              | <u>Komuni</u><br>Dghufija fil-muskoli <sup>°°</sup> , uġiġh fl-għadam <sup>°</sup> , Uġiġh u skonfort muskoluskelettriku u tat-tessut konnettiv (inkluż uġiġh fid-dahar <sup>°,°°</sup> )<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Nefha fil-ġogi                                     |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja</b>                     | <u>Komuni hafna</u><br>Insuffiċjenza tal-kliewi (li tinkludi dik akuta) <sup>°,°°</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Ematurja <sup>^</sup> , Żamma tal-awrina, Inkontinenza urinarja<br><br><u>Mhux komuni</u><br>Sindrome ta' Fanconi miksub                                                                                | <u>Mhux komuni</u><br>Nekrozi tubulari tal-kliewi                                                                     |
| <b>Disturbi fis-Sistema Riproduttiva u fis-Sider</b>                  | <u>Komuni</u><br>Anormalità erettili                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                       |
| <b>Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata</b>         | <u>Komuni hafna</u><br>Gheja kbira <sup>°,°°</sup> , Edema (li tinkludi edema periferali), Deni <sup>°,°°</sup> , Astenja, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni, sogħla, majalġja, uġiġh muskuloskelettriku, uġiġh ta' ras u tertir)<br><br><u>Komuni</u><br>Uġiġh fis-sider <sup>°,°°</sup> , Letargija | <u>Komuni hafna</u><br>Gheja <sup>°,°°</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Edema periferali, Deni <sup>°,°°</sup> , Astenja |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                            | <u>Komuni hafna</u><br>Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm<br><br><u>Komuni</u><br>Żieda fil-proteina C reattiva                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                       |
| <b>Korriment u Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura</b> | <u>Komuni</u><br>Waqgħat, Kontużjoni <sup>^</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                       |

<sup>°°</sup>Reazzjonijiet avversi rrapportati bhala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'NDMM li kienu rċivew lenalidomide flimkien ma' borteomib u dexamethasone

<sup>^</sup>Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

<sup>°</sup> Reazzjonijiet avversi rrapportati bhala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla ttrattati b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone, jew ma' melphalan u prednisone

+ Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-medicina

\* Kanċer skwamuż tal-ġilda ġie rrapportat fil-provi kliniċi f'pazjenti b'majeloma li ġew trattati fil-passat b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla mal-kontrolli

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

### Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'FL

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

**Tabella 3: ADRs irrappurtati fi studji kliniċi f'pazjenti b'limfoma follikulari trattati b'lenalidomide flimkien ma' rituximab**

| <b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut</b> | <b>L-ADRs kollha/Frekwenza</b> | <b>ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza</b> |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet</b>                                          | <u>Komuni ħafna</u><br>Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju<br><br><u>Komuni</u><br>Pnewmonja <sup>◊</sup> , Influenza, Bronkite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina | <u>Komuni</u><br>Pnewmonja <sup>◊</sup> , Sepsis <sup>◊</sup> , Infezzjoni fil-pulmun, Bronkite, Gastroenterite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite <sup>◊</sup>                                                          |
| <b>Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b> | <u>Komuni ħafna</u><br>Aggravament tat-tumur <sup>^</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Karċinoma taċ-Ċelluli Skwamużi tal-Ġilda <sup>◊,^,+</sup>                                                  | <u>Komuni</u><br>Karċinoma taċ-ċelluli bażali <sup>^,◊</sup>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika</b>                                   | <u>Komuni ħafna</u><br>Newtrogenija <sup>^,◊</sup> , Anemija <sup>◊</sup> , Tromboċitopenija <sup>^</sup> , Lewkopenija <sup>**</sup> , Limfopenija <sup>***</sup>                           | <u>Komuni ħafna</u><br>Newtrogenija <sup>^,◊</sup><br><br><u>Komuni</u><br>Anemija <sup>◊</sup> , Tromboċitopenija <sup>^</sup> , Newtrogenija bid-deni <sup>◊</sup> , Panċitopenija, Lewkopenija <sup>**</sup> , Limfopenija <sup>***</sup> |
| <b>Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni</b>                                    | <u>Komuni ħafna</u><br>Tnaqqis fl-apetit, Ipokalemija<br><br><u>Komuni</u><br>Ipofosfatemija, Deidratazzjoni                                                                                 | <u>Komuni</u><br>Deidratazzjoni, Iperkalċemija <sup>◊</sup> , Ipokalemija, Ipofosfatemija, Iperurikemija                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi Psikjatriċi</b>                                                        | <u>Komuni</u><br>Depressjoni, Nuqqas ta' rqađ                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Disturbi fis-Sistema Nervuża</b>                                                | <u>Komuni ħafna</u><br>Ugħiġ ta' ras, Sturdament<br><br><u>Komuni</u><br>Newropatija periferali sensorjali, Indeboliment fis-sens tat-togħma                                                 | <u>Komuni</u><br>Sinkope                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Disturbi fil-Qalb</b>                                                           | <u>Mhux komuni</u><br>Arritmija <sup>◊</sup>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Disturbi Vaskulari</b>                                                          | <u>Komuni</u><br>Pressjoni baxxa                                                                                                                                                             | <u>Komuni</u><br>Embolizmu pulmonari <sup>^,◊</sup> , Pressjoni baxxa                                                                                                                                                                        |
| <b>Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali</b>                              | <u>Komuni ħafna</u><br>Dispnea <sup>◊</sup> , Sogħla,<br><br><u>Komuni</u><br>Ugħiġ orofaringeali, Disfonija                                                                                 | <u>Komuni</u><br>Dispnea <sup>◊</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Disturbi Gastrointestinali</b>                                                  | <u>Komuni ħafna</u><br>Ugħiġ addominali <sup>◊</sup> , Dijarea, Stitikezza, Dardir, Rimettar, Dispepsja<br><br><u>Komuni</u><br>Ugħiġ fil-parti ta' fuq tal-addome, Stomatite, Halq xott     | <u>Komuni</u><br>Ugħiġ addominali <sup>◊</sup> , Dijarea, Stitikezza, Stomatite                                                                                                                                                              |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                  |                                                       |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda</b>     | <u>Komuni ħafna</u><br>Raxx*, Ħakk<br><br><u>Komuni</u><br>Ġilda xotta, Għaraq matul il-lejl, Ħmura                                                                                              | <u>Komuni</u><br>Raxx*, Ħakk                          |
| <b>Disturbi Muskuloskeletalri u tat-Tessuti Konnettivi</b>    | <u>Komuni ħafna</u><br>Spazmi tal-muskoli, Uġiġħ fid-dahar, Artralġja<br><br><u>Komuni</u><br>Uġiġħ fl-estremittajiet, Dgħufija fil-muskoli, Uġiġħ muskuloskeletalriku, Majalġja, Uġiġħ fl-għonq | <u>Komuni</u><br>Dgħufija fil-muskoli, Uġiġħ fl-għonq |
| <b>Disturbi fil-Kliwi u fis-Sistema Urinarja</b>              |                                                                                                                                                                                                  | <u>Komuni</u><br>Ħsara akuta tal-kliwi <sup>o</sup>   |
| <b>Disturbi Ġenerali u Kundizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata</b> | <u>Komuni ħafna</u><br>Deni, Għeja, Astenja, Edima periferika<br><br><u>Komuni</u><br>Telqa, Tkexkix ta' bard                                                                                    | <u>Komuni</u><br>Għeja, Astenja                       |
| <b>Investigazzjonijiet</b>                                    | <u>Komuni ħafna</u><br>Żieda fl-alanine aminotransferase<br><br><u>Komuni</u><br>Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-Bilirubina fid-Demm                                                                  |                                                       |

<sup>o</sup>ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula Algoritmu applikat għal limfoma follikulari:

Prova Kkontrollata ta' Fażi 3:

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

Prova FL ta' fażi 3 b'parti waħda:

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

<sup>o</sup>Avvenimenti avversi rappurtati bħala serji fi provi kliniċi dwar limfoma follikulari

<sup>+</sup>Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina

\*Raxx jinkludi PT ta' raxx u raxx makulari bl-inafett,

\*\*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-tqegħid fis-suq

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

**Tabella 4. ADRs irrappurtati fl-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti trattati b'lenalidomide**

| <b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi / Terminu Ppreferut</b> | <b>L-ADRs kollha/Frekwenza</b> | <b>ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza</b> |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|

|                                                                                    |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet</b>                                          | <u>Mhux magħrufa</u><br>Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B                                  | <u>Mhux magħrufa</u><br>Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B                                                                                                               |
| <b>Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)</b> |                                                                                                                                                              | <u>Rari</u><br>Sindrome tal-lisi tat-tumur                                                                                                                                                                                                |
| <b>Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika</b>                                   | <u>Mhux magħrufa</u><br>Emofilija akkwizita                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi fis-Sistema Immuni</b>                                                 | <u>Rari</u><br>Reazzjoni anafilattika^<br><br><u>Mhux magħrufa</u><br>Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu                                                  | <u>Rari</u><br>Reazzjoni anafilattika^                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Disturbi fis-Sistema Endokrinarja</b>                                           | <u>Komuni</u><br>Ipertirojdiżmu                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali</b>                              | <u>Mhux komuni</u><br>Pressjoni għolja pulmonari                                                                                                             | <u>Rari</u><br>Pressjoni għolja pulmonari<br><br><u>Mhux magħrufa</u><br>Pnewmonite interstizjali                                                                                                                                         |
| <b>Disturbi Gastrointestinali</b>                                                  |                                                                                                                                                              | <u>Mhux magħrufa</u><br>Pankreatite, Perforazzjoni gastrointestinali (li tinkludi perforazzjonijiet divertikulari, intestinali u tal-musrana l-kbira)^                                                                                    |
| <b>Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara</b>                                            | <u>Mhux magħrufa</u><br>Insuffiċjenza akuta tal-fwied^, Epatite tossika^, Epatite ċitolitika^, Epatite kolestatika^, Epatite ċitolitika mħallta/kolestatika^ | <u>Mhux magħrufa</u><br>Indeboliment akut tal-fwied^, Epatite tossika^                                                                                                                                                                    |
| <b>Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taht il-Ġilda</b>                          |                                                                                                                                                              | <u>Mhux komuni</u><br>Anġjoedema<br><br><u>Rari</u><br>Sindrome ta' Stevens-Johnson^, Nekrolisi epidermali tossika^<br><br><u>Mhux magħrufa</u><br>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.

#### Newtropenija u tromboċitopenija

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

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

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

Majeloma multipla 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 oghla milli fil-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragun (17.2% kontra 9.4%).

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant trattati 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 mhumiex eligibbli għal trapjant trattati 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 oghla ta' newtrogenija ta' grad 4 (34.1% f'MPR+R/MPR+p) meta mqabbla ma' MPp+p (7.8%). Kien hemm frekwenza oghla 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 oghla 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' inċidenza oghla ta' newtrogenija ta' grad 4 (5.1% f'pazjenti trattati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.6% ta' pazjenti trattati bil-placebo/dexamethasone). Episodji ta' newtrogenija bid-deni ta' grad 4 kienu osservati b'mod mhux frekwenti (0.6% f'pazjenti trattati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti trattati bil- placebo/dexamethasone).

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 trattati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 2.3% u 0.0% f'pazjenti trattati bil-plaċebo/dexamethasone).

#### Pazjenti b'limfoma follikulari

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

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

#### Tromboemboliżmu venuż

Żieda fir-riskju ta' DVT u PE hija assoċjata mal-użu tal-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla, u fi grad anqas, f'pazjenti trattati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone jew f'pazjenti b'majeloma multipla ikkurati 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 gastrointestinali (emorraġija ġingivali, emorraġija tal-murliti, emorraġija tar-rektum, disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja (ematurja); korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura (kontużjoni) u disturbi vaskulari (ekkimozji).

#### Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu SJS, TEN u DRESS kienu rrappurtati bl-użu ta' lenalidomide. Reazzjoni inkroċjata possibbli bejn lenalidomide u thalidomide kienet irrappurtata fil-letteratura medika. Pazjenti bi storja medika ta' raxx sever assoċjat ma' trattament b'thalidomide m'għandhomx jirċievu lenalidomide (ara sezzjoni 4.4).

#### Tieni tumuri malinni primarji

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

#### Lewkimja majelojde akuta

##### Majeloma multipla

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

#### 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.

#### Rabdomijoloži

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

#### Disturbi tat-tirojde

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

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

Fl-istudju NHL-007, TFR ġie rrapportat f'19/146 (13.0%) tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab kontra 1/148 (0.7%) ta' pazjenti fil-parti tal-istudju bi placebo/rituximab. Il-biċċa l-kbira ta' TFRs (18 minn 19) irrappurtati fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab seħħew matul l-ewwel żewġ ċikli 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 seħħ 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 seħħ 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 jieqaf mit-terapija b'lenalidomide/rituximab minħabba 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 jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

B'mod speċifiku, lenalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni u jżid l-apotożi ta' ċerti ċelluli ematopojetici tat-tumur (inkluż ċelluli tat-tumur MM fil-plażma, ċelluli tat-tumur ta' limfoma follikulari u dawk bit-thassir ta' kromożoma 5), iżid l-immunità mmedjata miċ-ċelluli permezz taċ-ċelluli T u Qattiel Naturali (Natural Killer, NK) u jżid in-numru ta' ċelluli NK, T u NK T.

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

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' lenalidomide jinkludi wkoll attivitajiet addizzjonali bħal propjetajiet antiangjoġeniċi u proeritropojetici. Lenalidomide jinibixxi l-aŋġjoġenesi billi jibblokka l-migrazzjoni u l-adeżjoni taċ-ċelluli endoteljali u l-formazzjoni ta' arterji u vini ta' daqs mikro, iżid il-produzzjoni ta' emoglobina fetali minn ċelluli staminali ematopojetici CD34+, u jinibixxi l-produzzjoni ta' ċitokini proinfjammatorji (pereżempju, TNF- $\alpha$  u IL-6) minn monoċiti.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide ġew evalwati f'sitt studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba, żewġ studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla li tirkadi/refrattarja u studju wiehed ta' fażi 3 u studju wiehed ta' fażi 3b f'INHL, kif deskritt hawn taħt.

### 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-partiċipanti 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 eliġibbli.

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

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (progression free survival, PFS) mill-għażla b'mod każwali tad-data tal-progressjoni jew mewt, liema minnhom seħħet 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 bbalanċjati fiż-żewġ partijiet tal-istudju.

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

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

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

Ir-riżultati tal-istudju, bl-użu tad-data tal-limitu tal-1 ta' Frar 2016, huma ppreżentati f'Tabella 5.

**Tabella 5. Sommarju tad-data globali dwar l-effikaċja**

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

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

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Il-95% CI madwar il-medjan.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> Segwitu medjan wara ASCT għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin.

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

#### IFM 2005-02

Pazjenti li kellhom < 65 sena meta saret id-dijanjosu u kellhom ASCT u li kisbu mill-inqas rispons ta' marda stabbli fil-ħin tal-irkupru ematologiku kienu eligibbli. 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 aħhari primarju kienet PFS definita mill-għażla b'mod każwali sad-data tal-progressjoni jew mewt, liema minnhom seħhet l-ewwel; l-istudju ma kienx intenzjonat għall-punt aħhari tas-sopravivenza globali. B'kollox, 614-il pazjent intgħażlu b'mod każwali: 307 pazjenti għal lenalidomide u 307 pazjenti għall-placebo.

L-istudju kien *unblinded* fuq ir-rakkomandazzjonijiet tal-kumitat tal-monitoraġġ tad-data 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 seħhet 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-plaċebo. Għall-PFS2, l-HR osservata kienet ta' 0.80 (95% CI 0.66, 0.98;  $p = 0.026$ ) għal lenalidomide kontra l-plaċebo. Il-PFS2 medjan globali kien ta' 69.9 xhur (95% CI 58.1, 80.0) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 58.4 xhur (95% CI 51.1, 65.0) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo. Għall-OS, l-HR osservata kienet ta' 0.90: (95% CI 0.72, 1.13;  $p = 0.355$ ) għal lenalidomide kontra l-plaċebo. Iż-żmien medjan globali tas-sopravivenza kien ta' 105.9 xhur (95% CI 88.8 NE) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 88.1 xhur (95% CI 80.7, 108.4) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo.

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

L-istudju SWOG S0777 evalwa ż-żieda ta' bortezomib ma' bażi ta' lenalidomide u dexamethasone, bħala kura inizjali, segwit minn Rd kontinwu sal-progressjoni tal-marda, f'pazjenti b'majeloma multipla li ma kinitx ittrattata qabel li jew mhumiex eliġibbli għal trapjant jew li huma eliġibbli għal trapjant bl-ebda pjan li jitwettagħ 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/m<sup>2</sup> 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-eliġibilità 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 xhur, huma ppreżentati f'Tabella 6. Il-benefiċċju li jffavorixxi Rd kien osservat irrispettivament mill-eliġibilità għat-trapjant taċ-ċelluli staminali.

**Tabella 6. Sommarju tad-data tal-effikaċja globali**

|                                                            | Kura inizjali                                 |                                              |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                            | RVd<br>(ċikli ta' 3 ġimghat x 8)<br>(N = 263) | Rd<br>(ċikli ta' 4 ġimghat x 6)<br>(N = 260) |
| PFS evalwata mill-IRAC (xhur)                              |                                               |                                              |
| Żmien PFS medjan <sup>a</sup> , xhur (95% CI) <sup>b</sup> | 41.7 (33.1, 51.5)                             | 29.7 (24.2, 37.8)                            |
| HR [95% CI] <sup>c</sup> ; valur p <sup>d</sup>            | 0.76 (0.62, 0.94); 0.010                      |                                              |
| Sopravivenza globali (xhur)                                |                                               |                                              |
| Żmien OS medjan <sup>a</sup> , xhur (95% CI) <sup>b</sup>  | 89.1 (76.1, NE)                               | 67.2 (58.4, 90.8)                            |
| HR [95% CI] <sup>c</sup> ; valur p <sup>d</sup>            | 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)                                    |

| <b>Segwitu (xhur)</b>                               |                  |                  |
|-----------------------------------------------------|------------------|------------------|
| Medjan <sup>c</sup> (min, mass): il-pazjenti kollha | 61.6 (0.2, 99.4) | 59.4 (0.4, 99.1) |

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

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Two-sided 95% CI madwar iż-żmien medjan.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq il-mudell mhux stratifikat ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-fergħat tal-kura (RvD:Rd).

<sup>d</sup> Il-valur p hu bbażat fuq log-rank test mhux stratifikat.

<sup>e</sup> Is-segwitu medjan kien ikkalkulat mid-data tal-għażla b'mod każwali.

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

Ir-riżultati aġġornati tal-OS, bl-użu tad-data sa meta ngabret id-data tal-01 ta' Mejju 2018 (segwitu medjan ta' 84.2 xhur għal individwi li baqgħu ħajjin) ikomplu juru vantaġġ fl-OS li jiffavorixxi 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, multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, miftuħ, bi 3 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 minħabba li rrifjutaw li jsirihom trapjant ta' ċelluli staminali, mhijiex disponibbli għall-pazjent minħabba l-ispejjeż jew minħabba 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 ġimġha, il-parti tal-istudju dwar Rd18]) ma' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) għal massimu ta' tnax-il ċiklu ta' 42 jum (72 ġimġha). 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 ( $\leq 75$  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 rċievew doża ta' dexamethasone 20 mg darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti kollha rċievew antikoagulazzjoni profilattika (eparina b'piz molekulari baxx, warfarina, eparina, doża baxxa ta' aspirina) matul l-istudju.

Ir-riżultat aħħari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS). B'kollox, 1,623 pazjent ġew irreġistrati fl-istudju, b'535 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd, 541 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd18 u 547 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal MPT. Id-demografika u karatteristiċi fil-linja bażi relatati mal-marda tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet tal-istudju kollha. B'mod ġenerali, individwi fl-istudju kellhom marda fi stat avanzat: mill-popolazzjoni totali fl-istudju, 41% kellhom ISS fi stadju III, 9% kellhom insuffiċjenza severa tal- kliwi (tneħħija tal-krejinina [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-gheluq tat-3 ta' Marzu 2014, fejn il-medjan ta' żmien ta' segwitu għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin kien ta' 45.5 xahar, ir-riżultati tal-istudju huma ppreżentati f'Tabella 7:

**Tabella 7. Sommarju tad-data globali dwar l-effikaċja**

|                                                           | <b>Rd<br/>(N = 535)</b>      | <b>Rd18<br/>(N = 541)</b> | <b>MPT<br/>(N = 547)</b> |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>PFS evalwat mill-Investigatur - (xhur)</b>             |                              |                           |                          |
| Medjan <sup>a</sup> żmien PFS, xhur (95% CI) <sup>b</sup> | 26.0 (20.7, 29.7)            | 21.0 (19.7, 22.4)         | 21.9 (19.8, 23.9)        |
| HR [95% CI] <sup>c</sup> ; valur p <sup>d</sup>           |                              |                           |                          |
| 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   |                   |                   |
| <b>PFS2<sup>e</sup> – (xhur)</b>                           |                            |                   |                   |
| Medjan <sup>a</sup> żmien PFS2, xhur (95% CI) <sup>b</sup> | 42.9 (38.1, 47.4)          | 40.0 (36.2, 44.2) | 35.0 (30.4, 37.8) |
| HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-value <sup>d</sup>            |                            |                   |                   |
| 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   |                   |                   |
| <b>Sopravivenza globali (xhur)</b>                         |                            |                   |                   |
| Medjan <sup>a</sup> żmien OS, xhur (95% CI) <sup>b</sup>   | 58.9 (56.0, NE)            | 56.7 (50.1, NE)   | 48.5 (44.2, 52.0) |
| HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-value <sup>d</sup>            |                            |                   |                   |
| Rd vs MPT                                                  | 0.75 (0.62, 0.90); 0.002   |                   |                   |
| Rd vs Rd18                                                 | 0.91 (0.75, 1.09); 0.305   |                   |                   |
| Rd18 vs MPT                                                | 0.83 (0.69, 0.99); 0.034   |                   |                   |
| Segwitu (xhur)                                             |                            |                   |                   |
| Medjan <sup>f</sup> (min, max): il-pazjenti kollha         | 40.8 (0.0, 65.9)           | 40.1 (0.4, 65.7)  | 38.7 (0.0, 64.2)  |
| <b>Rispons ghal majeloma<sup>g</sup> n (%)</b>             |                            |                   |                   |
| 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)        |
| <b>Tul tar-rispons (xhur)</b>                              |                            |                   |                   |
| Medjan <sup>a</sup> (95% CI) <sup>h</sup>                  | 35.0 (27.9, 43.4)          | 22.1 (20.3, 24.0) | 22.3 (20.2, 24.9) |

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

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Il-95% CI madwar il-medjan.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq il-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> Punt aħħari esploratorju (PFS2)

<sup>f</sup> Il-medjan hu l-istatistika univarjata mingħajr aġġustament għaċ-ċensura.

<sup>g</sup> L-aħjar evalwazzjoni ta' rispons aġġudikat matul il-fażi ta' kura tal-studju (għad-definizzjonijiet ta' kull kategorija ta' rispons, Data tal-għeluq għad-data = 24 ta' Mejju, 2013).

<sup>h</sup> Data nqagħtet 24 ta' Mejju, 2013

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, multicentriku, li fih il- parteċipanti 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 minħabba intolleranza, komplew bit-terapija ta' manteniment u bdew b'lenalidomide 10 mg mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum sal-progressjoni tal-marda.

Ir-rizultat aħħari 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 b'bilanċjati 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 hajjin kien ta' 62.4 xhur, ir-riżultati tal-istudju huma ppreżentati f' Tabella 8:

**Tabella 8. Sommarju tad-data globali dwar l-effikaċja**

|                                                                       | MPR+R<br>(N = 152)         | MPR+p<br>(N = 153) | MPp+p<br>(N = 154) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
| PFS evalwata mill-Investigatur - (xhur)                               |                            |                    |                    |
| Medjan <sup>a</sup> 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) <sup>□</sup>                                            |                            |                    |                    |
| Medjan <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> 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) <sup>□</sup> (xhur) |                            |                    |                    |
| Medjan <sup>a</sup> (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.

<sup>a</sup> Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.

<sup>□</sup> PFS2 (punt aħhari esploratorju) ġie definit għall-pazjenti kollha (ITT) bħala ż-żmien mill-ghażla b'mod każwali sal-bidu tat-3et linja ta' terpaġja kontra l-majeloma (AMT) jew mewt għall-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali

Studju ta' fażi 3 (ECOG E4A03), miftuħ, li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku, sar fuq 445 pazjenti li kienu ddijanostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla; 222 pazjent intgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-partiċipanti rċievew lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, u 223 ntgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-partiċipanti rċievew lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju biex jirċievu lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone, irċievew 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, irċievew 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 rċievew lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone.

F'analizi *post-hoc*, giet 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 ġimgħa.

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

Fiz-żewġ studji, il-pazjenti fil-grupp ta' lenalidomide/dexamethasone (len/dex) ħadu 25 mg ta' lenalidomide mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 21, u kapsula li taqbel tal-plaċebo darba kuljum f'jiem 22 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/dexamethasone (plaċebo/dex) ħadu kapsula 1 tal-plaċebo f'jiem 1 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fiz-żewġ gruppi 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, aġġustamenti 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-plaċebo/dex, u b'kollox, 351 pazjent kienu evalwati fi studju MM-010; 176 fil-grupp ta' len/dex u 175 fil-grupp tal-plaċebo/dex.

Fiz-żewġ studji, il-linja bażi demografika u l-karatteristiċi relatati mal-marda kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' len/dex u tal-plaċebo/dex. Iż-żewġ popolazzjonijiet ta' pazjenti kellhom medjan ta' età ta' 63 sena, bi proporzjon komparabbli bejn l-irġiel u n-nisa. L-istat tal-prestazzjoni ta' l-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi, kif kien ukoll in-numru u t-tip ta' terapija 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 ta' l-effikaċja primarja, TTP (il-medjan tat-tul ta' segwitu kien ta' 98.0 ġimgħa). Ir-rati ta' rispons sħiħ u rispons totali fil-parti ta' l-istudju ta' len/dex kienu wkoll oġġla b'mod sinifikanti mill-parti ta' l-istudju

ta' placebo/dex fiż-żewġ studji. Ir-riżultati ta' dawn l-analizi sussegwentement wasslu għal *unblinding* fiż-żewġ studji, biex jagħmilha possibbli li l-pazjenti fil-grupp tal-placebo/dex li jirċievu l- kura bil-kumbinazzjoni b'len/dex.

Twettqet analiżi estiża dwar l-effikaċja tas-segwitu b'segwitu medjan ta' 130.7 ġimghat. Tabella 9 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 shiħ (CR), rispons parzjali (PR) u rispons totali (CR+PR) fil-parti ta' l- istudju ta' len/dex jibqgħu oġġla b'mod sinifikanti minn daww fil-parti ta' l-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, irċievew lenalidomide wara l-progressjoni tal-marda jew wara li l-istudji kienu *unblinded*, l-analiżi miġbura ta' sopravivenza totali wriet vantaġġ tas-sopravivenza li kien statistikament sinifikanti għal len/dex meta mqabbel mal-kura bil-placebo/dex (HR = 0.833, 95% CI = [0.687, 1.009], p = 0.045).

**Tabella 9. Sommarju tar-riżultati tal-analiżi ta' l-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)**

| <b>Riżultat Aħhari</b>                                                              | <b>len/dex (N = 353)</b> | <b>placebo/dex (N = 351)</b> |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Żmien għall-avveniment</b>                                                       |                          |                              | <b>HR [95% CI], valur p<sup>a</sup></b>                  |
| 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                          |
| <b>Rata ta' rispons</b>                                                             |                          |                              | <b>Proporzjon tal-odds [95% CI], valur p<sup>b</sup></b> |
| Rispons totali [n, %]                                                               | 212 (60.1)               | 75 (21.4)                    | 5.53 [3.97, 7.71], p < 0.001                             |
| Rispons shiħ [n, %]                                                                 | 58 (16.4)                | 11 (3.1)                     | 6.08 [3.13, 11.80], p < 0.001                            |

<sup>a</sup>: Two-tailed log rank test li qabbel il-kurvi ta' sopravivenza bejn il-gruppi ta' kura.

<sup>b</sup>: Two-tailed continuity-corrected chi-square test.

### Limfoma folliculari

#### 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 inkluz FL li tirkadi/refrattarja fi studju kkontrollat, double-blind, fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku 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 iwwalutata 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-halq 20 mg darba kuljum għall-ewwel 21 jum ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal 12-il ċiklu jew sa ma sehħet tossiċità inaċċettabbli. Id-doża ta' rituximab kienet 375 mg/m<sup>2</sup> kull gimgha 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-dożaġġ għal rituximab kienu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA, body surface area), bl-użu tal-piż attwali tal-pazjent.

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

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

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

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

Riżultati mill-popolazzjoni ġenerali inkluż FL u MZL urew li f'segwitu medjan ta' 28.3 xhur, l-istudju laħaq il-punt aħħari primarju tal-PFS tiegħu bi proporzjon ta' periklu (HR) (95% intervall ta' kunfidenza [CI]) ta' 0.45 (0.33, 0.61) valur-p < 0.0001. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-popolazzjoni tal-limfoma follikulari huma ppreżentati fit-Tabella 10.

**Tabella 10: Sommarju tad-data dwar l-effikaċja ta' limfoma follikulari – Studju CC-5013-NHL-007**

|                                                                                                                           | FL<br>(N = 295)                       |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                           | Lenalidomide u Rituximab<br>(N = 147) | Plaċebo u Rituximab<br>(N = 148) |
| <b>Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) (Regoli ta' Ċensura tal-EMA)</b>                                           |                                       |                                  |
| PFS medjan <sup>a</sup> (95% CI) (xhur)                                                                                   | 39.4<br>(25.1, NE)                    | 13.8<br>(11.2, 16.0)             |
| HR [95% CI]                                                                                                               | 0.40 (0.29, 0.55) <sup>b</sup>        |                                  |
| valur-p                                                                                                                   | < 0.0001 <sup>c</sup>                 |                                  |
| <b>Ir-Rispons għall-oġettivi<sup>d</sup> (CR +PR), n (%)</b><br><u>(IRC, 2007</u><br><u>IWGRC)</u><br>95% CI <sup>f</sup> | 118 (80.3)<br>(72.9, 86.4)            | 82<br>(55.4)<br>(47.0, 63.6)     |
| <b>Ir-Rispons komplet<sup>d</sup> n (%)</b><br><u>(IRC, 2007</u><br><u>IWGRC)</u><br>95% CI <sup>f</sup>                  | 51 (34.7)<br>(27.0, 43.0)             | 29 (19.6)<br>(13.5, 26.9)        |
| <b>Tul tar-rispons<sup>d</sup> (medjan) (xhur)</b><br>95% CI <sup>a</sup>                                                 | 36.6<br>(24.9, NE)                    | 15.5<br>(11.2, 25.0)             |

| Sopravivenza Globali <sup>d,e</sup> (OS)                  |                                |                            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Ir-Rata OS wara sentejn %                                 | 139 (94.8)<br>(89.5, 97.5)     | 127 (85.8)<br>(78.5, 90.7) |
| HR [95% CI]                                               | 0.45 (0.22, 0.92) <sup>b</sup> |                            |
| Segwitu                                                   |                                |                            |
| Tul ta' żmien medjan ta' segwitu (minimu, massimu) (xhur) | 29.2<br>(0.5, 50.9)            | 27.9<br>(0.6, 50.9)        |

<sup>a</sup> Stima tal-medjan minn analiżi Kaplan-Meier

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

<sup>c</sup> Valur-p mit-test log-rank

<sup>d</sup> Punti tat-tmiem esploratorji u sekondarji mhumieq  $\alpha$ -controlled

<sup>e</sup> B'follow up medjan ta' 28.6 xhur, kien hemm 11-il mewta fil-Grupp R<sup>2</sup> u 24 mewta fil-Grupp ta' Kontroll.

<sup>f</sup> 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 waħda 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 ġie mogħti f'Jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il ċiklu jew sakemm isseħħ tossiċità li mhix aċċettabbli, jew l-irtirar tal-kunsens jew progressjoni tal-marda. Id-doża ta' rituximab kienet 375 mg/m<sup>2</sup> 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-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA) u l-piż attwali.

Id-data 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 11: Sommarju tad-data globali tal-effikaċja (Il-Perjodu tal-Kura ta' Induzzjoni) - Studju CC-5013-NHL-008**

|                           | L-Individwi Kollha          |                                                  |                                                  | Individwi b'FL |                                                  |                                                 |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                           | Total<br>N=187 <sup>a</sup> | Refrattarji<br>għal<br>Rituximab:<br>Iva<br>N=77 | Refrattarji<br>għal<br>Rituximab:<br>Le<br>N=110 | Total<br>N=148 | Refrattarji<br>għal<br>Rituximab:<br>Iva<br>N=60 | Refrattarji<br>għal<br>Rituximab:<br>Le<br>N=88 |
| ORR, n (%)<br>(CR+CRu+PR) | 127 (67.9)                  | 45 (58.4)                                        | 82 (75.2)                                        | 104 (70.3)     | 35 (58.3)                                        | 69 (79.3)                                       |
| CRR, n (%)<br>(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 <sup>b</sup> ≥ 6 xhur (95% CI) <sup>c</sup>      | 93.0<br>(85.1, 96.8) | 90.4<br>(73.0, 96.8) | 94.5<br>(83.9, 98.2) | 94.3<br>(85.5, 97.9) | 96.0<br>(74.8, 99.4) | 93.5<br>(81.0, 97.9) |
| % ta' Individwi b'DoR <sup>b</sup> ≥ 12-il xahar (95% CI) <sup>c</sup> | 79.1<br>(67.4, 87.0) | 73.3<br>(51.2, 86.6) | 82.4<br>(67.5, 90.9) | 79.5<br>(65.5, 88.3) | 73.9<br>(43.0, 89.8) | 81.7<br>(64.8, 91.0) |

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

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

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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) tat eżenzjoni marbuta ma' prodott speċifiku għall-prodott mediċinali ta' referenza li fih lenalidomide li tapplika għal kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għall-kundizzjonijiet ta' neoplażmi ta' ċelluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Lenalidomide għandu atomu asimmetriku tal-karbonju u għalhekk jista' jeżisti bħala l-forom attivi b'mod ottiku S(-) u R(+). Lenalidomide hu prodott bħala taħlita 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) jiġdiedu 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' iklar b'ammont għoli ta' xaħam u ammont għoli ta' kaloriji f'voluntiera b'saħħithom inaqqas il-grad ta' assorbiment, li jirriżulta f' 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 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.

### Distribuzzjoni

*In vitro*, it-twaħħil ta' (<sup>14</sup>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-ghoti ta' lenalidomide ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-enzimi ta' ċitokrom P450 x'aktarx li mhux se tirriżulta f'interazzjonijiet metaboliċi 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-ippurgar.

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

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

## 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 ġiet studjata f'individwi b'indeboliment tal-kliewi minhabba kundizzjonijiet mhux malinni. F'dan l-istudju, intużaw żewġ metodi biex jikklassifikaw il-funzjoni tal-kliewi: it-tneħħija tal-krejinina fl-awrina mkejla fuq perjodu ta' 24 siegħa u t-tneħħija tal-krejinina 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 ħafif tal-kliewi. Il-half-life ta' lenalidomide żdiedet minn madwar 3.5 sigħat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejinina 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<sub>max</sub> kienet simili bejn pazjenti f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment renali. Madwar 30% tal-prodott mediċinali fil-ġisem tneħħa matul sessjoni waħda ta' dijaliżi li damet 4 sigħat. 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  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  jew  $\text{AST} > \text{ULN}$ ) u tindika li indeboliment hafif tal-fwied ma jinfluwenzax it-tneħħija ta' lenalidomide. M'hemm l-ebda data disponibbli għal pazjenti b' indeboliment tal-fwied minn moderat sa qawwi.

## Fatturi intrinsiċi ohra

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li l-piż tal-gisem (33 -135 kg), is-sess tal-persuna, ir-razza u t-tip ta' tumuri malinni ematologiċi m' għandhomx effett klinikament rilevanti fuq it-tneħħija ta' lenalidomide f'pazjenti adulti.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

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

Lenalidomide għandu l-potenzjal għal tossiċità akuta; id-doži minimi letali wara l-għoti mill-ħalq kienu ta'  $> 2000$  mg/kg/kuljum f'animali gerriema. L-għoti ripetut mill-ħalq ta' 75, 150 u 300 mg/kg/kuljum lil firien sa 26 ġimgħa, ipprođu żieda reversibbli marbuta mal-kura fil-mineralizzazzjoni tal-pelvi u renali fit-3 doži 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, ipprođu mortalità u tossiċità sinifikanti (telf notevoli tal-piż, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli homor u bojod tad-demmi u fl-għadd tal-plejtlits, emorraġġi multipli fl- organi, infjammazzjoni fl-apparat gastrointestinali, atrofija tal-limfi u tal-mudullun tal-ghadam). L- għoti ripetut mill-ħalq ta' 1 u 2 mg/kg/kuljum lix-xadini sa sena, ipprođu tibdil reversibbli fiċ-ċellularità tal-mudullun tal-ghadam, tnaqqis żgħir fil-proporzjon taċ-ċelluli majelodi/eritrojdi u *thymic atrophy*. Trażżin hafif ta' l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmi kien osservat b'doża ta' 1 mg/kg/kuljum li tikkorrisponi għal madwar l-istess doża umana bbażata fuq paraguni ta' AUC.

*In vitro* (mutazzjoni batterjali, limfoċiti umani, limfoma fil-grieden, trasformazzjoni taċ-ċelluli tas-Syrian Hamster Embryo) u *in vivo* (mikronukleu tal-firien) studji dwar il-mutaġenicità 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-karċinogeneċità b'lenalidomide.

Studji dwar it-tossiċità waqt l-iżvilupp saru qabel fil-fniek. F'dawn l-istudji, il-fniek ngħataw 3, 10 u 20 mg/kg/kuljum oralment. L-assenza tal-lobu intermedju tal-pulmun kienet osservata f'doži ta' 10 u 20 mg/kg/kuljum, b'dipendenza fuq id-doża, u kliwi 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 effetti dirett. Varjazzjonijiet fit-tessut artab u skelettriċi fil-feti kienu wkoll osservati f'doži ta' 10 u 20 mg/kg/kuljum.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

## Il-kontenut tal-kapsula

Mannitol (E421)  
Microcrystalline cellulose (E460)  
Pregelatinised maize starch  
Tartaric acid (E334)  
Glycerol dibehenate

## Qoxra tal-kapsula

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose  
Carrageenan (E407)  
Potassium chloride (E508)  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Indigo carmine (E132)  
Linka tal-istampar:  
- shellac (E904)  
- black iron oxide (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose  
Carrageenan (E407)  
Potassium chloride (E508)  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Linka tal-istampar:  
- shellac (E904)  
- black iron oxide (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose  
Carrageenan (E407)  
Potassium chloride (E508)  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)  
Black iron oxide (E172)  
Linka tal-istampar:  
- shellac (E904)  
- povidone  
- titanium dioxide (E171)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose  
Carrageenan (E407)  
Potassium chloride (E508)  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)  
Black iron oxide (E172)  
Indigo carmine (E132)  
Linka tal-istampar:  
- shellac (E904)  
- povidone  
- titanium dioxide (E171)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Black iron oxide (E172)

Indigo carmine (E132)

Linka tal-istampar:

- shellac (E904)

- black iron oxide (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Indigo carmine (E132)

Linka tal-istampar:

- shellac (E904)

- black iron oxide (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin*

Hypromellose

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)

Yellow iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)

Black iron oxide (E172)

Linka tal-istampar:

- shellac (E904)

- povidone

- titanium dioxide (E171)

## **6.2 Inkompattibiltajiet**

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 tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja li titqaxxar, ta' doża unika (OPA/Al/PVC//PET/Al), pakkett kalendarju: 7 x 1 jew 21 x 1 ta' kapsuli ibsin f'kaxxa.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

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

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

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/001

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/002

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/003

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/004

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/005

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/006

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/007

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/008

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/009

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/010

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/011

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/012

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin*

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/013

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNESS II**

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

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Is-Slovenja

KRKA – FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Il-Kroazja

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Il-Ġermanja

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

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

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

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

### **- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

### **- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

### **- Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

1. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta' sistema ta' distribuzzjoni kkontrollata mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u jrid

jimplimenta programm bhal dan b'mod nazzjonali biex jiżgura li:

- Qabel ma jagħtu r-riċetta (bi ftehim mal-awtorità kompetenti nazzjonali, qabel jagħtu l-medicina) il-professjonisti fil-qasam tas-saħħa kollha li jkollhom l-intenzjoni li jordnaw (u jagħtu) Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jiġu pprovduti b'pakkett ta' tagħrif għat-tobba li jkun fih dan li ġej:
  - Kitt edukattiv tal-professjonisti fil-qasam tas-saħħa
  - Fuljetti edukattivi għall-pazjenti
  - Kards tal-pazjent
  - Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SKP) u Fuljett ta' Tagħrif u Tikkettar
- 2. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jimplimenta programm tal-prevenzjoni tat-tqala (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) f'kull Stat Membru. Id-dettalji tal-PPP għandhom jiġu miftehma ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u lesti qabel it-tnedija tal-prodott.
- 3. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel dwar it-test finali tal-kontenut tal-pakkett ta' tagħrif għat-tobba ma' l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u jiżgura li l-materjali fihom l-elementi essenzjali kif deskritti hawn taht.
- 4. Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel dwar l-implimentazzjoni tas-sistema tal-kard tal-pazjent f'kull Stat Membru.

### **Elementi essenzjali li għandhom jiddaħhlu**

#### **Il-Kitt Edukattiv tal-Professionist fil-Qasam tas-Saħħa**

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

- Sfond fil-qosor dwar lenalidomide u l-indikazzjoni liċenzjata tiegħu
- Pożoloġija
- It-tul massimu ta' riċetta.
  - 4 ġimgħat għal nisa li jista' jkollhom it-tfal
  - 12-il ġimgħa għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu minhabba t-teratoġenicità ta' lenalidomide fl-annimali u l-effett teratoġeniku mistenni ta' lenalidomide fil-bnedmin
- Gwida dwar l-immaniġġjar tal-folja jew tal-kapsula ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti
- Obbligazzjonijiet tal-professionist fil-qasam tas-saħħa fir-rigward tal-ghoti tar-riċetta ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto
  - Il-htieġa li jipprovdi pariri komprensivi lill-pazjenti
  - Li l-pazjenti għandhom ikunu kapaċi li jkunu konformi mal-htigijiet għall-użu sigur ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto
  - Il-htieġa li jipprovdi lill-pazjent bil-pamflets edukattivi adattati għall-pazjent u l-kard tal-pazjent
- Pariri rilevanti dwar is-sigurtà lill-pazjenti kollha
  - Rimi ta' medicina mhux meħtieġa
  - Arrangamenti speċifiċi għall-pajjiż lokali għal riċetta dwar l-ghoti b'riċetta ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jekk ikun meħtieġ
  - Deskrizzjoni tar-riskju ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur
  - Deskrizzjoni tar-riskju ta' SPM ohrajn
- Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni ta' pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jista' jkollhom it-tfal
  - Algoritmu għall-implimentazzjoni tal-PPP
  - Definizzjoni ta' nisa li jista' jkollhom tfal (WCBP, *Women of Child Bearing Potential*) u azzjonijiet li t-tabib għandu jiehu jekk ma jkunx ċert
- Pariri dwar is-sigurtà għal nisa ta' li jista' jkollhom it-tfal
  - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
  - Deskrizzjoni tal-PPP
  - Il-htieġa għal kontraċezzjoni adegwata (anki jekk il-mara jkollha l-amenorrea) u definizzjoni ta' kontraċezzjoni adegwata
  - Kors tat-test tat-tqala
    - Pariri dwar testijiet adattati
    - Qabel tibda l-kura

- Matul il-kura bbażat fuq il-metodu ta' kontraċezzjoni
- Wara li tintemm il-kura
- Il-htieġa li twaqqaf Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li tgħid lit-tabib li jkun qed jipprovdi l-kura immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Pariri dwar is-sigurtà għall-irġiel
  - Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
  - Il-htieġa li jużaw il-kondoms jekk is-sieħba sesswali hi tqila jew WCBP li ma tużax kontraċezzjonijiet effettivi (anki jekk ir-raġel kellu vasektomija)
    - Matul il-kura b'Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto
    - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali.
  - Li jekk is-sieħba tohroġ tqila waqt li jkun qed jiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jew ftit wara li jkun waqaf jiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto, hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Htiġijiet fil-każ ta' tqala
  - Struzzjonijiet biex twaqqaf Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala, jekk il-pazjenta hi mara
  - Il-htieġa li tirreferi lil tabib li jkun speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratologija u d-dijanjożi tagħha għal evalwazzjoni u parir
  - Dettalji lokali tal-kuntatt biex tirrapporta kwalunkwe suspett ta' tqala
  - Formula tar-rappurtagġ tat-tqala
- Lista biex tiċċekkja għat-tobba biex tiżgura li l-pazjenti jirċievu l-parir adattat dwar il-kura, il-metodi ta' kontraċezzjoni u l-prevenzjoni tat-tqala skont is-sess tagħhom u l-istat li jista' jkollhom it-tfal fil-bidu tat-trattament.
- Formula tar-rappurtagġ għall-avvenimenti avversi

### **Fuljetti Edukattivi għall-pazjenti**

Il-fuljetti Edukattivi għall-pazjenti għandhom ikun fihom:

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

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

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

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

### **Fuljett għal pazjenti nisa li jista' jkollhom tfal**

- Il-htieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
- Deskrizzjoni tal-PPP
- Il-htieġa għal kontraċezzjoni adegwata u definizzjoni ta' kontraċezzjoni adegwata
- Kors tat-test tat-tqala
  - Qabel jibdwu l-kura
  - Matul il-kura, mill-inqas kull 4 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata

- Wara li jtemmu il-kura
- Il-htieġa li jwaqqfu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Il-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala

#### Fuljett għall-pazjenti rġiel

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

#### Kard tal-pazjent

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

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

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETAR**

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2.5 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/001

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|--------------------------------------|

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli

lenalidomide

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

KRKA

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
Ġ  
S  
HAD

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 5 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/003

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 IL-PRODOTT MEDICINALI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli

lenalidomide

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

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
Ġ  
S  
HAD

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 7.5 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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. 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/005

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 IL-PRODOTT MEDICINALI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli

lenalidomide

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

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
Ġ  
S  
HAD

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin  
lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 10 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/007

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 IL-PRODOTT MEDICINALI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli

lenalidomide

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

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
Ġ  
S  
HAD

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 15 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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 tredra'.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/009

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|--------------------------------------|

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli

lenalidomide

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

KRKA

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
Ġ  
S  
HAD

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 20 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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 tredde'.  
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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/011

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/012

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|--------------------------------------|

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli

lenalidomide

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

KRKA

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
G  
S  
HAD

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin

lenalidomide

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

Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 25 mg ta' lenalidomide.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa

21 x 1 kapsula iebsa

**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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/013

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1520/014

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|--------------------------------------|

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli

lenalidomide

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

KRKA

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

T  
TL  
E  
HAM  
Ġ  
S  
HAD

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin**  
lenalidomide

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar 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 Krka d.d. Novo mesto u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto
3. Kif għandek tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhum Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto u għalxiex jintuza**

#### **X'inhum Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto fih is-sustanza attiva 'lenalidomide'. Din il-medicina tappartjeni għal grupp ta' medicini li jaffettwaw kif is-sistema immuni tiegħek taħdem.

#### **Għalxiex jintuza Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jintuza fl-adulti għal:

- Majeloma multipla
- Limfoma follikulari

#### **Majeloma multipla**

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

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'.

#### **Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba – f'pazjenti kellhom trapjant tal-mudullun tal-għadam**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jintuza waħdu bħala terapija ta' manteniment wara li l-pazjenti jkun ru kpuraw biżżejjed wara t-trapjant tal-mudullun tal-għadam

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 tiehu dawn il-medicini oħrajn fil-bidu tal-kura u mbagħad tkompli tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 Krka d.d. Novo mesto jittiehed flimkien ma’ medicina kontra l-infjammazzjoni msejha ‘dexamethasone’.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jista’ jwaqqaf is-sinjali u sintomi ta’ majeloma multipla milli jmorru għall-aġar. Intwera wkoll li jittardja l-majeloma multipla milli tiġi lura wara l-kura.

#### **Limfoma follikulari (FL)**

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

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jittiehed flimkien ma’ medicina oħra msejha ‘rituximab’ għall-kura ta’ pazjenti adulti b’limfoma follikulari li ġiet ikkurata fil-passat.

#### **Kif jahdem Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 għol-kanċer
- billi jstimula parti tas-sistema immuni biex tattakka liċ-ċelluli tal-kanċer.

## **2. X’għandek tkun taf qabel ma tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

**Inti trid taqra l-fuljett ta’ tagħrif tal-prodotti mediċinali kollha li se jittiehdu flimkien ma’ Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto qabel tibda t-trattament b’Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto.**

#### **Tihux Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto:**

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

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, tihux Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk ikolluk xi dubju.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jekk:**

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

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tibda l-kura.

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

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

### Testijiet u ċċekkjar

Qabel u matul il-kura b'Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto, inti ser ikollok testijiet regolari tad-demmm. Dan minhabba li Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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-perjodu.

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

### Għal pazjenti b'FL li jieħdu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto

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 ġimagħtejn f'ċikli 2 sa 4 (ara Sezzjoni 3 'Iċ-Ċiklu tal-kura' għal iktarinformazzjoni)
- wara dan, din tiġri fil-bidu ta' kull ċiklu u

- mill-inqas kull xahar.

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk għandekx ammont totali għoli ta' tumur go ġismek kollu, li jinkludi l-mudullun. Dan jista' jwassal għal kundizzjoni fejn it-tumuri jtkissru u jikkawżaw livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fid-demm li jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi (din il-kundizzjoni tissejjaħ 'Sindrome tal-Lisi tat-Tumur').

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

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jew iwaqqaf il-kura tiegħek skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demm tiegħek u l-kundizzjoni ġenerali tiegħek. Jekk tkun ġejt iddijanostikat għall-ewwel darba, it-tabib tiegħek jista' wkoll jevalwa l-kura tiegħek ibbażat fuq l-eżami tiegħek u kundizzjonijiet oħrajn li diġà għandek.

### **Għoti tad-demm**

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

### **Tfal u adolexxenti**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 oħra u Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto.

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 jjeqfu 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 jieħdu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto

- Inti ma tridx tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 Krka d.d. Novo mesto. Għalhekk, inti għandek tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni jekk inti mara li tista' toħroġ tqila (ara 'Kontraċezzjoni').
- Jekk inti toħroġ tqila matul il-kura b'Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto, inti trid twaqqaf il-kura tiegħek u tinforma lit-tabib tiegħek immedjatament.

##### Għall-irġiel li qed jieħdu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto

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

## **Treddigh**

Inti ma tridx tredda' waqt li tkun qed tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto, għax mhux magħruf jekk Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

## **Kontraċezzjoni**

Għal nisa li jkunu qed jiehdu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto

Qabel tibda l-kura, staqsi lit-tabib tiegħek jekk inti tistax toħroġ tqila, anki jekk taħseb li dan x'aktarx li mhux se jsehh.

Jekk tista' toħroġ tqila

- se jsirulek testijiet tat-tqala taht is-supervizjoni tat-tabib tiegħek (qabel kull kura, kull mill-inqas 4 ġimghat matul il-kura, u mill-inqas 4 ġimghat wara li l-kura tkun spiccat), ħlief fejn ikun ġie kkonfermat li t-tubi falloppjani 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 ġimghat qabel ma tibda l-kura, matul il-kura, u sa mill-inqas 4 ġimghat wara li twaqqaf il-kura. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar metodi adattati ta' kontraċezzjoni.

Għall-irġiel li qed jiehdu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Issuqx jew thaddem magni jekk thossok stordut, għajjen, bi nġhas, mejt jew ikollok vista mčajpra wara li tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto.

## **3. Kif għandek tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto irid jingħatalek minn professjonisti fil-qasam mediku b'esperjenza fil-kura ta' majeloma multipla jew FL.

- Meta Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 Krka d.d. Novo mesto').
- Meta Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jintuża għall-kura ta' majeloma multipla f'pazjenti li kellhom trapjant tal-mudullun, jittiehed wahdu.
- Meta Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jintuża biex jikkura limfoma follikulari, huwa jittiehed ma' medicina oħra msejha 'rituximab'.

Dejjem għandek tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk qed tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 Krka d.d. Novo mesto jittiehed f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 3 ġimghat (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 Krka d.d. Novo mesto 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 mediċina waħda jew aktar mill-mediċini. Madankollu, f'xi jiem m'inti se tiehu l-ebda waħda mill-mediċini.
- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 28 jum, għandek tibda 'ċiklu' ġdid fuq it-28 jum li jkun imiss.

#### **Kemm għandek tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

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

- kemm Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto għandek tiehu
- kemm mill-mediċini l-oħrajn għandek tiehu flimkien ma' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto, jekk ikun il-każ
- f'liema jum taċ-ċiklu tal-kura tiegħek għandek tiehu kull mediċina.

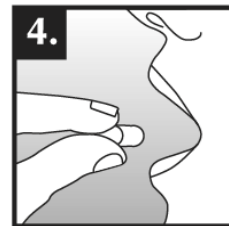
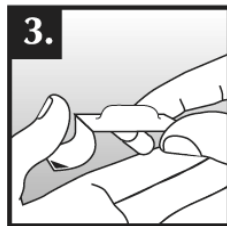
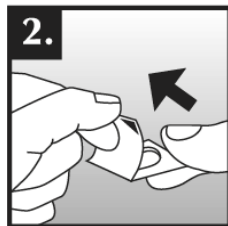
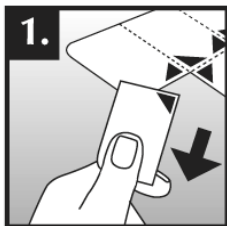
#### **Kif u meta tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

- ibla' l-kapsuli Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto shaħ, preferibbilment mal-ilma.
- taqsamx, tiftaħx u tomghodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksura ta' Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto imiss mal- ġilda, aħsel il-ġilda immedjatement u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- il-professjonisti tal-kura tas-saħħa, il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti, u l-familjari għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpogġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissuspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula.
- il-kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.
- għandek tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto bejn wieħed u iehor fl-istess hin fil-jiem skedati.

#### **Kif għandek tiehu din il-mediċina**

Biex tneħhi l-kapsula mill-folja:

1. Żomm il-folja mit-truf u ssepara ċellola fil-folja mill-kumplement tal-folja billi bil-mod iċċarrat minn mal-perforazzjonijiet ta' madwarha.
2. Għolli t-tarf tal-folja u qaxxar il-folja kollha.
3. Oħroġ il-kapsula f'idejk.
4. Ibla' l-kapsula shaħ, preferibbilment bl-ilma.



#### **It-tul ta' żmien tal-kura b'Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jittiehed f'ċikli ta' kura, u kull ċiklu jdum 21 jew 28 jum (ara hawn fuq 'Iċ-Ċiklu ta' kura'). Għandek tkompli ċ-ċikli ta' kura sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

#### **Jekk tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto aktar milli suppost**

Jekk tiehu iktar Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto minn dak li hemm fuq ir-riċetta, għid it-tabib tiegħek immedjatement.

#### **Jekk tinsa tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

Jekk tinsa tiehu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto fil-hin regolari tiegħek u

- jkunu għaddew inqas minn 12-il siegħa - hu l-kapsula tiegħek immedjatement.
- jkunu għaddew iktar minn 12-il siegħa - tiħux il-kapsula tiegħek. Hu l-kapsula li jmiss fil-hin normali l-ghada.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**Ieqaf hu Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto u ara tabib immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku urġenti:**

- Horriqija, raxx, nefha fl-għajnejn, fil-halq jew fil-wiċċ, diffikultà biex tiehu n-nifs, jew ħakk, li jistgħu jkunu sintomi ta' tipi serji ta' reazzjonijiet allergici li jissejhu anġjoedema u reazzjoni anafilattika.
- Reazzjoni allergika serja li tista' tibda bħala raxx f'post wiehed 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-demm (eosinofilja), glandoli tal-limfa (lymph nodes) mkabbra u involviment ta' organi oħrajn tal- ġisem (Reazzjoni tal-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi 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 sekondarji serji li ġejjin:**

- Deni, tkexxix ta' bard, uġiġh fil-grizmejn, sogħla, ulċeri tal-halq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infezzjoni li jinkludi fiċ-ċirkolazzjoni (sepsis)
- Hruġ ta' demm jew tbengiġl fl-assenza ta' korriment
- Uġiġh fis-sider jew uġiġh fir-riglejn
- Qtuġh ta' nifs
- Uġiġh fl-għadam, dgħufija fil-muskoli, konfużjoni jew gheja li jistgħu jsejhu minhabba livell għoli ta' calcium fid-demm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod li jiġġieldu l-infezzjonijiet u wkoll iċ-ċelluli tad- demm li jgħinu d-demm biex jagħqad (plejtlits) li jista' jwassal għal disturbi ta' hruġ ta' demm bħalma huma fġir mill-immieher u tbengiġl.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto jista' ukoll jikkawża tagħqid tad-demm fil-vini (trombozi).

#### **Effetti sekondarji ohra**

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

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

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm li jista' jwassal għal anemija li twassal għal gheja u dgħufija
- Raxxijiet, ħakk
- Bugħawwieġ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fil-muskoli, wegħat fil-muskoli, uġiġh fl-għadam, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-estrematajiet
- Nefha mifruxa li tinkludi nefha fid-dirghajn u fir-riglejn
- Dgħufija, gheja
- Deni u sintomi bħal dawk tal-influenza li jinkludu deni, uġiġh fil-muskoli, uġiġh ta' ras, uġiġh fil-widnejn, sogħla u tkexxix ta' bard
- Titrix, tneħħim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, sturdament, roġħda
- Nuqqas t'apetit, bidla fil-mod kif jintieġħmu l-affarijiet
- Żieda fl-uġiġh, fid-daqs tat-tumur jew fil-ħmura madwar it-tumur

- Tnaqqis fil-piż
- Stitikezza, dijarea, nawseja, rimettar, uġiġh fl-istonku, ħruġ ta' stonku
- Livelli baxxi tal-potassium jew calcium u/jew sodium fid-demmm
- 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-demmm 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-kliwi li jinkludu kliwi li ma jaħdmux sewwa jew li ma jkunux jistgħu jmantnu funzjoni normali
- Testijiet tal-fwied b'riżultati anormali
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Tibdil fi proteina fid-demmm li jista' jikkawża nefha tal-arterji (vaskulite)
- Żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demmm tiegħek (diabete)
- Tnaqqis fil-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek
- Uġiġh ta' ras
- Tinfaraġ
- Ġilda xotta
- Depressjoni, tibdil fil-burdata, diffikultà biex torqod
- Sogħla
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- Sensazzjoni vaga ta' skumdità tal-ġisem, ma tħossokx tajjeb
- Ħalq infjammāt u bil-feriti, ħalq xott
- Deidratazzjoni

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

- Il-qerda ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija emolitika)
- Ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda
- Ħruġ ta' demmm mill-ħanek, mill-istonku, jew mill-imsaren
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm, taħbit bil-mod, mġaġġel jew irregolari tal-qalb
- Żieda fl-ammont ta' sustanza li tirriżulta minn tqassim normali u anormali taċ-ċelluli ħomor tad-demmm
- Żieda f'tip ta' proteina li hija indikazzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġisem
- Il-ġilda tiskura, tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek minħabba ħruġ ta' demmm taħt il-ġilda, tipikament ikkawżat minn tbengil; nefha tal-ġilda mimlija bid-demmm; tbengil
- Żieda fl-aċidu uriku fid-demmm
- Eruzzjonijiet tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, qsim tal-ġilda, il-ġilda li tinqala' jew titqaxxar, ħorriqja
- Ħakk, żieda fl-ġħaraq, ġħaraq bil-lejl
- Diffikultà biex tibra', uġiġh fil-ġriżmejn, 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
- Demmm mal-awrina
- Qtugħ ta' nifs speċjalment meta timtedd (li jista' jkun sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Diffikultà biex ikollok erezzjoni
- Puplesija, ħass ħażin, vertiġini (problema bin-naħa ta' ġewwa tal-widna li twassal li tħoss li kollox qed idur madwarek), tintilef minn sensik ġħal ftit tal-ħin Uġiġh fis-sider li jinfirex lejn id-dirġajn, l-ġhonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, tħoss li ġħandek l-ġħaraq u tkun bla nifs, tħossok imdardar jew tirremetti, li jistgħu jkun sintomi ta' attakk ta' qalb (infart mijokardijaku)
- Dġħufija fil-muskoli, nuqqas ta' enerġija
- Uġiġh fl-ġhonq, uġiġh fis-sider
- Tkexkix 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, żanżin fil-widnejn (tinnitus)
- Uġiġ fin-nervituri, sensazzjoni mhux normali li ddejjek speċjalment meta tmiss miegħek xi haġa
- Ammont eċċessiv ta' ħadid fil-gisem
- Għatx
- Konfużjoni
- Uġiġ fis-snien
- Waqgħa li tista' tirriżulta f'korrimment

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

- Hruġ ta' demm fil-kranju
- Problemi ċirkolatorji
- Telf tal-vista
- Telf ta' aptit sesswali (libido)
- Tagħmel ammont kbir ta' awrina flimkien ma' uġiġ fl-għadam u dgħufija, li jistgħu sintomi ta' disturb fil-kliewi (sindrome ta' Fanconi)
- Pigmentazzjoni safra fil-ġilda, fil-membrana mukuża jew fl-għajnejn (suffejra), ippurgar ta' lewn ċar, awrina ta' lewn skur, ħakk 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, sensittività għad-dawl tax-xemx
- Sindrome tal-lisi tat-tumur - kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jsejnhu waqt it-trattament tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr it-trattament. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti li jifdal minn ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demm; livell għoli ta' potassium, phosphorus, uric acid, u livell baxx ta' calcium, li konsegwentement iwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-taħbit tal-qalb, aċċessjonijiet, u xi kultant il-mewt.
- Żieda fil-pressjoni tad-demm fil-vini li jfornu l-pulmun (pressjoni għolja pulmonari).

Effetti sekondarji **mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Uġiġ għal għarrieda, jew uġiġ ħafif 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 wħud minnhom meta Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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-gogi u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Tkissir tal-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren. Dan jista' jwassal għal infezzjoni serja ħafna. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok 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 "ħruq ta' Sant'Antnin", marda virali li tikkawża raxx tal-ġilda bl-uġiġ u bl-infaft) 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 taħžen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto**

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-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar 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 Krka d.d. Novo mesto**

- Is-sustanza attiva hi lenalidomide. Kull kapsula iebsa fiha lenalidomide hydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg jew 25 mg ta' lenalidomide.

- Is-sustanzi l-oħra fil-kontenut tal-kapsula huma mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), pregelatinised maize starch, tartaric acid (E334) u glycerol dibehenate.

- Is-sustanzi l-oħra fil-qoxra tal-kapsula huma:

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), indigo carmine (E132), linka tal-istampar (shellac (E904), black iron oxide (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132), linka tal-istampar (shellac (E904), black iron oxide (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), linka tal-istampar (shellac (E904), povidone, titanium dioxide (E171)).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), indigo carmine (E132), linka tal-istampar (shellac (E904), povidone, titanium dioxide (E171)).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), indigo carmine (E132), linka tal-istampar (shellac (E904), black iron oxide (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide

(E172), indigo carmine (E132), linka tal-istampar (shellac (E904), black iron oxide (E172)).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin:

hypromellose, carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), linka tal-istampar (shellac (E904), povidone, titanium dioxide (E171)).

**Kif jidher Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto u l-kontenut tal-pakkett**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2.5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa aħdar b'marka sewda ta' 2.5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 4, tul  $14 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa blu, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 2, tul  $18 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 7.5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 1, tul  $19 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 10 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 0, tul  $21 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 15 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 2, tul  $18 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 20 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 1, tul  $19 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ghatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 25 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 0, tul  $21 \pm 1$  mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto huma disponibbli f'kaxxi li fihom 7 x 1 jew 21 x 1 kapsuli ibsin f'folji li jitqaxxru biex jinfethu, f'folji ta' doża waħda.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

**Manifattur**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Il-Kroazja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Sverige**

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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