

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Lenalidomide Krka 2.5 mg kapsuli ibsin

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli ibsin

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli ibsin

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli ibsin

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli ibsin

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli ibsin

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli ibsin

L-ħātu 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 ± 1 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Majeloma multipla

Lenalidomide Krka mogħti waħdu hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun ġiet iddianjostikata ghall-ewwel darba u li kellhom trapjant awtologu ta' celluli staminali.

Lenalidomide Krka 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 eligibbli għal trapjant.

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

Sindromi majelodisplastiċi

Lenalidomide Krka mogħti waħdu hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'anemija li tiddependi fuq it-trasfużjoni minħabba sindromi majelodisplastiċi ta' riskju-baxx jew intermedju-1, assoċjati mat-thassir iż-żolat ta' anormalità čitōgenika 5q meta għażiż li terapewtiċi oħra jnku insuffiċjenti jew inadegwati.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Lenalidomide Krka mogħti waħdu huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli mantle li tkun ir-kadiet jew refrattarja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Limfoma follikulari

Lenalidomide Krka 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 Pożoġiġja 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-rizultati klinici u tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).
- Aġġustamenti tad-doża, matul it-trattament u l-bidu mill-ġdid tat-trattament, huma rakkomandati biex timmaniġġa tromboċiopenja ta' Grad 3 jew 4, newtopenja jew tossiċċità oħra ta' Grad 3 jew 4 li tkun iġġudikata li tkun marbuta ma' lenalidomide.
- F'każ ta' newtopenja, 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-doža fil-ħin normal, il-pazjent m'għandux jieħu d-doža, iżda għandu jieħu d- doža li jmiss fil-ħin normali l-jum ta' wara.

Pożologija

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba (NDMM)

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

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

Doža rakkomandata

Id-doža 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-doža tal-bidu rakkomandata ta' doža 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-doža

	Lenalidomide ^a	Dexamethasone ^a
Doža tal-bidu	25 mg	40 mg
Livell tad-doža -1	20 mg	20 mg
Livell tad-doža -2	15 mg	12 mg
Livell tad-doža -3	10 mg	8 mg
Livell tad-doža -4	5 mg	4 mg
Livell tad-doža -5	2.5 mg	Mħux applikabbi

^a It-naqqis fid-doža għaż-żevġ prodotti jista' jiġi mmaniġġat b'mod indipendenti

Trombocitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqqelu għal < 25 x 10 ⁹ /L	Waqqaf id-doža għaqqa ta' lenalidomide għall-bqija taċ-ċiklu ^a
Jerġgħu lura għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Naqqas b'livell wieħed tad-doža meta d-doža għix-xaqqa jaċ-ċiklu li jkun imiss

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

Għadd assolut tan-newtrophili (ANC) – newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqqelu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L Imorru lura għal ≥ 1 x 10 ⁹ /L meta n-newtropenija tkun l-unika tossiċità li tiġi osservata	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Erġa' ibda lenalidomide fid-doža tal-bidu darba kuljum
Imorru lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta tossiċitajiet ematologiči li jiddependu mid-doža, ħlief newtropenija, jiġu osservati	Erġa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doža -1 darba kuljum
Għal kull waqqha sussegwenti taħt < 0.5 x 10 ⁹ /L Imorru lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Erġa' ibda lenalidomide fil-livell ta' doža iktar baxx li jkun imiss darba kuljum.

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doža, żid fattur li jistimula l-kolonji tal-granuloċċi (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doža ta' lenalidomide.

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

Lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone segwit minn lenalidomide u dexamethasone sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda f'pazjentili mhumiex 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-ghadd tal-plejtlits ikun $< 50 \times 10^9/L$.

Id-doża tal-bidu rrakkodata 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 taħt il-ġilda (1.3 mg/m^2 erja tas-superfiċje tal-ġisem) darbejn fil-ġimgħha f'jiem 1, 4, 8 u 11 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża, l-iskeda u l-agġustamenti fid-doża tal-prodotti mediċinali li jingħataw ma' lenalidomide, ara Sezzjoni 5.1 u s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti.

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

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

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

Passi biex titnaqqas id-doża

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

^a It-naqqis fid-doża għall-prodotti kollha jista' jiġi mmaniġġiż b'mod indipendenti

Tromboċitopenija

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

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) – newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkodata ^a
L-ewwel jaqgħu għal $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġġħu lura għal $\geq 1 \times 10^9/L$ meta n-newtropenija tkun l-unika tossiċità osservata	Kompli lenalidomide bid-doża tal-bidu darba kuljum
Jerġġħu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ meta jkunu osservati tossiċitajiet ematologici dipendenti fuq id-doża apparti n-newtropenija	Kompli lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt $< 0.5 \times 10^9/L$	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġġħu lura għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum.

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, żid fattur li jistimula l-kolonji tal-granuloċċi (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 eligibbli għal trapjant

It-trattament b'Lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun ta' < 1.5 x 10⁹/L, u/jew l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' < 75 x 10⁹/L.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija lenalidomide 10 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal sa 9 ċikli, melphalan 0.18 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, prednisone 2 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Pazjenti li jtemmu 9 ċikli jew li ma jkunux kapaċi jtemmu t-terapija kombinata minħabba intolleranza, jiġu 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 ^a	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Livell tad-doża -1	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
Livell tad-doża -2	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
Livell tad-doża -3	2.5 mg	Mhux applikabbli	0.25 mg/kg

^a Jekk in-newtropenija tkun l-unika tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, żid fattur li jistimula l-kolonji tal-granulociti (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 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 25 x 10 ⁹ /L	Erġa' ibda lenalidomide u melphalan fil-livell tad-doża -1
Għal kull waqgħa sussegamenti taħt 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10 ⁹ /L	Erġa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2 jew -3) darba kuljum.

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) - newtropenija

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

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

Manteniment b'lenalidomide f'pazjenti li kellhom trapjant awtologu ta' celluli 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 10⁹/L, u/jew l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' < 75 x 10⁹/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' tiżid għal 15-il mg mill-ħalq darba kuljum jekk tkun ittollerata.

Passi biex tnaqqas id-doža

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

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

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkmandat
Jaqgħu għal < 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doža -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 30 x 10 ⁹ /L Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell ta' doža iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) - newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkmandat ^a
Jaqgħu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doža -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt < 0.5 x 10 ⁹ /L Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell ta' doža iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija tkun l-unika tossiċiata fi kwalunkwe livell ta' doža, żid fattur li jistimula l-kolonji tal-granuloċi (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doža ta' lenalidomide.

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

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ġħadd tal-ANC ikun ta' < 1.0 x 10⁹/L, u/jew tal-plejtlits ikun ta' < 75 x 10⁹/L jew, skont l-infiltrazzjoni tal-mudullun tal-ġħad-dam minn ċelluli tal-plażma, l-ġħadd tal-plejtlits ikun ta' < 30 x 10⁹/L.

Doža rakkmandata

Id-doža tal-bidu rakkmandata ta' lenalidomide hi 25 mg mill-halq darba kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Id-doža rakkmandata ta' dexamethasone hi ta' 40 mg mill-halq 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 jaġħtu riċetta għal din il-medicina għandhom jevalwaw b'attenzjoni liema doža ta' dexamethasone għandha tintuża, billi jikkunsidraw il-kundizzjoni u l-istat tal-marda tal-pazjent.

Passi biex tnaqqas id-doža

Doža tal-bidu	25 mg
Livell tad-doža -1	15 mg
Livell tad-doža -2	10 mg
Livell tad-doža -3	5 mg

Tromboċitopenija

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

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) - newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat ^a
L-ewwel jaqgħu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta n-newtropenija hi l-unika tossicítà li tkun osservata	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fid-doża tal-bidu darba kuljum
Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L meta tossicítajiet ematologiċi li jiddependu mid-doża li mhumiex oħrajn ikunu osservati	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqqħa sussegwenti taħt < 0.5 x 10 ⁹ /L Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3) darba kuljum. Tieħux doża ta' inqas minn 5 mg darba kuljum.

^a Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jekk in-newtropenija tkun l-unika tossicítà fi kwalunkwe livell ta' doża, żid fattr li jistimula l-kolonji tal-granuloċċi (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

Sindromi majelodisplastiċi (Myelodysplastic syndromes, MDS)

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun ta' < 0.5 x 10⁹/L u/jew l-ghadd tal-plejtlits ikun ta' < 25 x 10⁹/L.

Doża rakkomandata

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

Passi biex tnaqqas id-doża

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

Tromboċitopenija

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

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) – newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jiġi lura għal ≥ 0.5 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3)

Twaqqif ta' lenalidomide

Pazjenti mingħajr mill-inqas respons eritrojde żgħir fi żmien 4 xhur mit-terapija tal-bidu, muri b'mill-inqas minn tnaqqis ta' 50% fil-ħtiġijet tat-trasfużjoni jew, jekk il-pazjent ma jkollux trasfużjoni, żieda ta' 1 g/dl fl-emoglobina, għandhom iwaqqfu t-trattament b'lenalidomide.

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

Doża rakkomandata

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

Passi biex tnaqqas id-doža

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

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

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 50 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u wettaq Ghadd Shiħ tad-Demm (Complete Blood Count, CBC) mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal ≥ 60 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell iktar baxx li jkun imiss (livell tad-Doža -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 50 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u wettaq is-CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal ≥ 60 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell iktar baxx li jkun imiss (livell tad-Doža -2, -3, -4 jew -5). Tagħtix doža taħt livell tad-Doža -5

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) - newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 1 x 10 ⁹ /L għal mill-inqas 7 ijiem jew Jaqgħu għal < 1 x 10 ⁹ /L ma' deni asoċjat (temperatura tal-ġisem ta' ≥ 38.5°C) jew Jaqgħu għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u wettaq is-CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal ≥ 1 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-Doža iktar baxx li jkun imiss (livell tad-Doža -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 1 x 10 ⁹ /L għal mill-inqas 7 ijiem jew waqgħa għal < 1 x 10 ⁹ /L flimkien ma' deni assoċjat (temperatura tal-ġisem ta' ≥ 38.5°C) jew waqgħa għal < 0.5 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 1 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-Doža iktar baxx li jkun imiss (livell tad-Doža -2, -3, -4, -5). Tagħtix doža taħt livell tad-Doža -5

Limfoma follikulari (FL)

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun < 1 x 10⁹/L, u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun < 50 x 10⁹/L sakemm mhux sekondarji għall-infiltrazzjoni tal-limfoma fil-mudullun.

Doža rakkomandata

Id-doža 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-doža tal-bidu rakkomandata ta' rituximab hi 375 mg/m² ġol-vini (IV) kull ġimħa f'Čiklu 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-doža

Doža tal-bidu	20 mg darba kuljum f'jiem 1-21, kull 28 jum
Livell tad-Doža -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 minħabba tossiċità b'rituximab, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott korrispondenti.

Tromboċitopenija

Meta l-plejtits	Kors rakkmandat
Jaqgħu għal < 50 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghħmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Kompli fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1)
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt 50 x 10 ⁹ /L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u aghħmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem
Jerġgħu lura għal ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3). Tagħtix doża taħt il-livell tad-doża -3.

Għadd assolut tan-newtropili (ANC) - newtropenija

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

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

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

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS)

Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu profilassi għal TLS (allopurinol, rasburicase jew ekwivalenti skont il-linji gwida istituzzjonali) u jkunu idratati tajjeb (mill-ħalq) matul l-ewwel ġimgħa tal-ewwel ciklu jew għal perjodu itwal jekk indikat klinikament. Biex isir monitoraġġ għal TLS, il-pazjenti għandha ssirilhom stampa tal-kimika tad-demm b'testijiet fuq demm li jittieħed kull ġimgħa matul l-ewwel ciklu 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 wieħed u kompli lenalidomide. Għandha tīgi 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'rásburicase 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 tīgi 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'rásburicase u jekk il-pazjent għandux jiddaħħal l-isptar se jkunu fid-diskrezzjoni tat-tabib. Meta t-TLS jirriżolvi għal Grad 0, erġa' ibda lenalidomide bid-doża iktar baxxa li jkun imiss skont id-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur

Fid-diskrezzjoni tat-tabib, lenalidomide jista' jitkompla f'pazjenti b'reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR) ta' Grad 1 jew 2 minghajr interruzzjoni jew modifika. Fid-diskrezzjoni tat-tabib, jistgħu jingħataw terapija b'mediċini mhux sterodji kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs), kortikosterojdi u/jew analgežiċi narkotici 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, kortikosterojdi u/jew analgežiċi narkotici. Meta t-TFR tonqos għal ≤ Grad 1 erga' ibda t-trattament b'lenalidomide fl-istess livell tad-doża għall-kumplament taċ-ċiklu. Il-pazjenti jkunu jistgħu jiġi kkurati għal immaniġġjar tas-sintomi skont il-għida 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 jinbeda 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 jiġi kkunsidrati għal raxx tal-ġilda ta' grad 2 jew 3. Lenalidomide irid jitwaqqaf għal anġjoedema, reazzjoni ana fil-attu, raxx ta' grad 4, raxx bil-qxur jew bl-imsieme, jew jekk ikun hemm suspect tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN – toxic epidermal necrosis) jew Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) tiġi ssuspettata u m'għandux jerġa' jitkompli wara li jkun twaqqaf minħabba dawn ir-reazzjonijiet.

Popolazzjonijiet specjalji

Popolazzjoni pedjatrika

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

Anzjani

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

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

Majeloma multipla ddijanjostikata ghall-ewwel darba; pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjant

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata ghall-ewwel darba li jkollhom 75 sena u aktar, għandhom jiġi 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 muu propost għal pazjenti li jkollhom aktar minn 75 sena li jiġi trattati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone.

F'pazjenti ddijanjostikati ghall-ewwel darba b'majeloma multipla li jkollhom 75 sena u aktar, li rċivew lenalidomide, kien hemm incidenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu ghall-twaqqif tat-trattament.

It-terapija kombinata ta' lenalidomide kien ittollerata inqas f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata ghall-ewwel darba, li kellhom aktar minn 75 sena meta mqabbbla mal-popolazzjoni żagħżugħha. Dawn il-pazjenti waqfu b'rata ogħla minħabba intolleranza (avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji ta' Grad 3 jew 4), meta mqabbbla ma' pazjenti li kellhom < 75 sena.

Majeloma multipla: pazjenti b' mill-ingas 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-plačebo/dexamethasone. L-ebda differenza ġeneralis fis-sigurtà u l-effikaċja ma kienet osservata bejn dawn il-pazjenti u l-pazjenti li kienu iżgħar, iżda l-predispozizzjoni ikbar f'individwi li għandhom iktar żmien ma tistax tiġi eskluża.

Sindromi majelodisplastiċi

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Limfoma follikulari

Għal pazjenti b'limfoma follikulari 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 ġeneralis fl-effikaċja bejn iż-żewġ gruppi ta' etajiet.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

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

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

Majeloma multipla

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

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

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

Sindromi majelodisplastiċi

Funzjoni tal-kliewi (CLcr)	Aġġustament tad-doża	
Indeboliment moderat tal-kliewi ($30 \leq CLcr < 50 \text{ mL/min}$)	Doża tal-bidu	5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -1*	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darba kull jumejn (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment sever tal-kliewi ($CLcr < 30 \text{ mL/min}$, li ma teħtiegx id-dijaliżi)	Doża tal-bidu	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -1*	2.5 mg kull jumejn (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)

	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darbejn fil-ġimġha (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijalizi)	Doża tal-bidu	2.5 mg darba kuljum (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -1*	2.5 mg kull jumejn (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darbejn fil-ġimġha (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)

* Passi rakkomandati għat-tnaqqis tad-doża matul it-trattament u l-bidu tat-trattament mill-ġdid biex timmaniġġja newtropenija jew tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, jew tħosseċċità ohra ta' grad 3 jew 4 iż-ġiegħid kif deskrirt hawn fuq.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Funzjoni renali (CLcr)	Aġġustament fid-doża (jiem 1 sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment moderat renali (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg darba kuljum ¹
Indeboliment sever renali (CLcr < 30 mL/min, li ma teħtiegx id-dijalizi)	7.5 mg darba kuljum ² 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (<i>End Stage Renal Disease (ESRD)</i>) (CLcr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijalizi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-dijalizi.

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

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

Limfoma folliculari

Funzjoni tal-kliewi (CLcr)	Aġġustament fid-doża (jiem 1sa 21 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Indeboliment moderat tal-kliewi (30 ≤ CLcr < 60 mL/min)	10 mg darba kuljum ^{1,2}
Indeboliment sever tal-kliewi (CLcr < 30 mL/min, li ma jeħtiegx id-dijalizi)	5 mg darba kuljum.
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (<i>End Stage Renal Disease</i>) (CLcr < 30 mL/min, li jeħtieġ id-dijalizi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijalizi, id-doża għandha tingħata wara d-dijalizi.

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-kapsuli ta' Lenalidomide Krka għandhom jittieħdu mill-ħalq bejn wieħed u iehor fl-istess hin fil-jiem skedati. Wieħed m'għandux jifta, jaqsam il-kapsuli jew jomgħodhom (ara sezzjoni 6.6). Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shah, preferibbile mal-ilma, mal-ikel jew mingħajru.

Il-kapsuli ta' Lenalidomide m'għandhomx jiġu mbuttati minn ġol-fojl fil-folja peress li dan jista'

jikkaġuna ħsara lill-kapsula. Il-kapsula għandha titneħha mill-pakkett billi tqaxxar il-folja minn cellola ta' nuffata separata.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittivită 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 specjal u prekawzjonijiet għall-użu

Meta lenalidomide jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jn, 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 sieħba ta' pazjent raġel, hija kkunsidrata li jista' jkollha tfal ħlief jekk tissodisfa mill-inqas wieħed mill-kriterji li ġejjin:

- Età ≥ 50 sena u amenorreika għal ≥ 1 sena (Amenorrea wara terapija tal-kanċer jew matul it-treddiġi ma tesklidix 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
- Ĝenotip XY, sindromu ta' Turner, aġenesi tal-utru.

Pariri

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

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

Għal pazjenti rġiel li qed jieħdu lenalidomide, informazzjoni farmakokinetika wriet li lenalidomide jinsab fis-semen uman f'livelli estremament baxxi matul it-trattament, u ma jkunx jista' jiġi osservat fis-

semen uman 3 ijiem wara li s-sustanza titwaqqaf fil-persuna f'saħħitha (ara sezzjoni 5.2). Bħala prekawzjoni u meta wieħed jikkunsidra popolazzjonijiet specjali bi żmien tal-eliminazzjoni mtawwal, bħal indeboliment tal-kliewi, il-pazjenti rgiel kollha li qed jieħdu lenalidomide jridu jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Jifhmu r-riskju teratoġeniku mistenni jekk jagħmlu attivitā sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal.
- Jifhmu l-ħtiega li għandhom jużaw kondom jekk jagħmlu attivitā sesswali ma' mara tqila jew ma' mara li jista' jkollha tfal li ma tkun qed tuża kontraċeazzjoni 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-sieħba tiegħi toħroġ tqila waqt li hu jkun qed jieħu lenalidomide jew ftit wara li jkun waqaf jieħu lenalidomide, hu għandu jinforma lit-tabib kuranti tiegħi immedjata u hu rakkommandat li jirreferi lis-sieħba tiegħi lil tabib li jispecjalizza jew b'esperjenza fit-teratologija għal evalwazzjoni u parir.

Min jordna r-riċċetta 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' għarfiex.
- Il-pazjenta rrikonoxxiet il-kundizzjonijiet imsemmija qabel.

Kontraċeazzjoni

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

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

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

Minħabba ż-żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jieħdu lenalidomide f'terapija kombinata, u, fi grad anqas, f'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi majelodisplastiċi u limfoma taċ-ċelluli mantle li jkunu qed jieħdu lenalidomide wahdu, it-teħid flimkien ta' pilloli orali tal-kontraċeazzjoni kombinati mħuwiex rakkommandat (ara wkoll sezzjoni 4.5). Jekk pazjenta tkun qed tuża kontraċeazzjoni kombinata orali, il-pazjenta għandha taqleb għal wieħed mill-metodi effettivi elenkat hawn fuq. Ir-riskju ta' tromboemboliżmu venuż jibqa' sejjjer għal 4–6 ġimħat wara t-twaqqif tal-kontraċeazzjoni kombinata orali. L-effikċċja ta' steriodi kontraċettivi tista' titnaqqas matul it-trattament flimkien ma' dexamethasone (ara sezzjoni 4.5).

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

Sistemi ta' go l-utru li jerħu r-ram generalment mhumiex rakkommandati minħabba r-riskji potenzjali ta' infezzjoni fil-ħin ta' l-inserżjoni u t-telf ta' demm mestrwali li jista' jikkomprometti pazjenti b'newtropenja jew bi tromboċitopenja.

Ittestjar għat-tqala

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

Qabel ma jibda t-trattament

Test tat-tqala li jkun sorveljat medikament għandu jitwettaq matul il-konsultazzjoni, meta tingħata riċetta għal lenalidomide, jew fit-3 ijiem qabel ma jsir l-eżami mediku mill-persuna li ser tagħti r-riċetta, ġaladarma l-pazjenta kienet tuża kontraċċejżjoni effettiva għal mill-inqas 4 ġimħat. 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 ġimħat, inkluż mill-inqas 4 ġimħat wara t-tmiem tat-trattament, minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermat. Dawn it-testijiet tat-tqala għandhom jitwettqu fil-jum tal-eżami mediku meta tingħata r-riċetta għall-mediċina jew fit-3 ijiem qabel ma jsir l-eżami mediku mill-persuna li ser tagħti r-riċetta ghall-mediċina.

Prekawzjonijiet addizzjonal

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

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm, semen jew sperma matul it-trattament (li tinkludi ż-żmien matul l-interruzzjoni jiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tal-kura b'lenalidomide.

Il-professjonisti tal-kura tas-sahha u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. Nisa tqal jew li jiissuspettaw 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-mediċina li għaliha tkun inkitbet riċetta

Biex tgħin lil pazjenti jevitaw l-espożizzjoni tal-fetu għal lenalidomide, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ser jipprovdni materjal edukattiv lill-professjonisti fil-qasam tas-sahha biex isahħha it-twissijiet dwar it-teratoġenicità mistennija ta' lenalidomide, biex jipprovdni parir fuq il-kontraċċejżjoni qabel ma tinbeda t-terapija, u biex jipprovdni gwida fuq il-ħtieġa għall-ittestjar għat-tqala. Min jikteb ir-riċetta jrid jinforma lill-pazjenti r-ġiel u nisa dwar ir-riskju teratoġeniku mistenni u miżuri stretti ta' prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala u jipprovdni lill-pazjenti b'fuljett edukattiv adattat, kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti b'konformità mas-sistema nazzjonali implementata tal-kards tal-pazjent. Distribuzzjoni kkontrollata nazzjonali għet implementata 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-mediċina, u l-ġbir ta' data dettaljata fir-rigward tal-indikazzjoni sabiex l-użu off-label jigi mmonitorjat mill-qrib fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-ħruġ tar-riċetta u l-ghoti tal-mediċina għandhom iseħħu fl-istess jum. L-ghoti ta' lenalidomide lil nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jseħħi fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta u wara rizultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun medikament issorveljat. Riċetti għal nisa li jistgħu johorgu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 4 ġimħat, skont il-korsijiet tad-dożagg għall-indikazzjoni jiet approvati (ara sezzjoni 4.2), u r-riċetti għall-pazjenti l-oħrajn kollha jistgħu jkunu għal tul massimu ta' trattament ta' 12-il ġimħa.

Twissijiet speċjali oħrajn u prekawzjonijiet għall-użu

Infart mijokardijaku

Infart mijokardijaku kien irrapprtatur f'pazjenti li kien qed jirċievu lenalidomide, partikolarmen 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 tromboži – għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha tittieħed azzjoni biex il-fatturi kollha ta' riskju modifikabbi jiġu mminimizzati kemm jista' jkun (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidimja).

Avvenimenti tromboemboliċi venuž u arterjali

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

F'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi majelodisplastiċi u limfoma taċ-ċelluli mantle, it-trattament b'lenalidomide mogħti waħdu kienet assoċjata ma' riskju aktar baxx ta' tromboemboliżmu venuž (il-biċċa l-kbira tromboži tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari), minn f'pazjenti b'majeloma multipla trattati b'lenalidomide f'terapija kombinata (ara sejjonijiet 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 avvenimenti cerebrovasculari) 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 tromboži fil-passat - għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Għandha tittieħed azzjoni biex wieħed jipprova jimmiminizza l-fatturi modifikabbi kollha ta' riskju (eż. tipjip, pressjoni għolja, u iperlipidimja). L-ghoti fl-istess ħin ta' sustanzi eritropojetiċi jew storja medika ta' avvenimenti tromboemboliċi, jistgħu wkoll iż-żidu r-riskju trombotiku f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, sustanzi eritropojetiċi, jew sustanzi oħrajin li jistgħu jżidu r-riskju ta' tromboži, bħaq-terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jintużaw bl-attenzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu lenalidomide ma' dexamethasone. Konċentrazzjoni tal-emoglobin ta' aktar minn 12 g/dl għandha twassal għat-twaqqif ta' sustanzi eritropojetiċi.

Il-pazjenti u toħha huma avżati biex joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' tromboemboliżmu. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifixxu trattament mediku jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħi ta' nifs, uqġi fis-sider, nefha fid-dirghajn jew fir-riglejn. Prodotti medicinali antitrombotiči profilattici, għandhom ikunu rakkommandati, b'mod speċjali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju trombotiči addizzjonal. Id-deċiżjoni biex jittieħdu miżuri antitrombotiči profilattici 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 mediku jekk jiżviluppaw sintomi bħal qtugħi ta' nifs, uqġi fis-sider, nefha fid-dirghajn jew fir-riglejn. Prodotti medicinali antitrombotiči profilattici, għandhom ikunu rakkommandati, b'mod speċjali f'pazjenti b'fatturi ta' riskju trombotiči addizzjonal. Id-deċiżjoni biex jittieħdu miżuri antitrombotiči profilattici għandha ssir wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-fatturi tar-riskju bażiċi ta' pazjent individwali.

Pressjoni tad-demm pulmonari

Każi jiet ta' pressjoni għolja pulmonari, xi wħud fatali, ġew irrapportati 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-toxicitajiet maġġuri li jillimitaw id-doża ta' lenalidomide jinkludu n-newtropenija u t-tromboċitopenija. Ghadd shiħ taċ-ċelluli tad-demm, li jinkludi l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm b'għadd differenzjali, l-ġħadd tal-plejtli, emoglobin u ematokrit, għandhom jitwettqu fil-linjalba bażi kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimħat ta' trattament b'lenalidomide, u kull xahar wara dak il-perjodu, biex isir monitora għgħal ċitopenji. F'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle, l-iskema ta' monitora għgħandha tkun kull ġimgħtejn fċikli 3 u 4, u mbagħad fil-bidu ta' kull ciklu. F'pazjenti b'limfoma

follikulari, l-iskema ta' monitoraġġ għandha tkun ta' kull ġimġha fl-ewwel 3 ġimġħat ta' čiklu 1 (28 jum), kull ġimägħejn matul čikli 2 sa 4, imbagħad fil-bidu ta' kull čiklu 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-užu 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 jircievu prodotti medicinali fl-istess ħin suxxettibbli li jinduču hrugħ ta' demm (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraqiċi). L-ghoti flimkien ta' lenalidomide ma' sustanzi oħrajn li jrażżu l-attività tal-mudullun għandu jsir b'kawtela.

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

Ir-reazzjonijiet avversi minn CALGB 100104 kieno 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 seħħew wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment. F'IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi kieno mill-perjodu ta' manteniment biss.

B'mod generali, newtropenija ta' grad 4 giet osservata bi frekwenza oħla fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi plaċebo 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 gew irrappurtati f'2.2% tal-pazjenti f'CALGB 100104 u 2.4% tal-pazjenti f'IFM 2005-02, rispettivament. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 giet irrappurtata fi frekwenzi simili fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi plaċebo fiż-żewġ studji (0.4% vs 0.5% [0.4% vs 0.5% wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment] f'CALGB 100104 u 0.3% vs 0% f'IFM 2005-02, rispettivament). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw fil-pront episodji ta' deni, għax interruzzjoni tat-trattament u/jew tnaqqis fid-doża jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Newtropenija 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. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 kienet irrappurtata bi frekwenzi simili fil-fergħa RVd u fil-fergħa Rd (0.0% kontra 0.4%). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex 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 oħla fil-fergħa RVd meta mqabbla mal-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragunar (17.2% kontra 9.4%).

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

Newtropenija ta' grad 4 giet osservata fil-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide flimkien ma' dexamethasone fi grad inqas milli fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur (8.5% fl-Rd [trattament kontinwu] u b'Rd18 [trattament għal 18-il čiklu ta' erba' ġimġħat] meta mqabbla ma' 15% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtropenija bid-deni ta'

grad 4 kienu konsistenti mal-parti tal-istudju dwar il-komparatur (0.6% f'pazjenti trattati bl-Rd u Rd18 lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.7% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8).

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

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

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone fil-provi kliniči ta' pazjenti ddijanostikati ghall-ewwel darba b'majeloma multipla, hi assoċjata ma' incidenza oħħla ta' newtropenija ta' grad 4 (34.1% fil-parti tal-istudju dwar melphalan, prednisone u lenalidomide, segwita minn lenalidomide [MPR+R] u melphalan, prednisone u lenalidomide, segwiti minn pazjenti trattati bi plaċebo [MPR+p] meta mqabbla ma' 7.8% f'pazjenti trattati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtropenija bid-deni ta' grad 4 gew 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' incidenza oħħla ta' trombočitopenija 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' incidenza oħħla ta' newtropenija ta' grad 4 (5.1% f'pazjenti trattati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.6% ta' pazjenti trattati bil-plaċebo/dexamethasone; ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtropenija 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' incidenza oħħla ta' trombočitopenija 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).

Sindromi majelodisplastiċi

It-trattament b'lenalidomide f'pazjenti b'sindromi majelodisplastiċi hi assoċjata ma' incidenza oħħla ta' newtropenija u trombočitopenija ta' grad 3 u 4 meta mqabbla ma' pazjenti fuq plaċebo (ara sezzjoni 4.8).

Limfoma taċ-ċelluli mantle

It-trattament b'lenalidomide f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle hi assoċjata ma' incidenza oħħla ta' newtropenija u trombočitopenija ta' grad 3 u 4 meta mqabbla ma' pazjenti fil-parti tal-istudju tal-kontroll (ara sezzjoni 4.8).

Limfoma follikulari

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' rituximab f'pazjenti b'limfoma follikulari hi assoċjata ma' incidenza oħħla ta' newtropenija ta' grad 3 jew 4 meta mqabbla ma' pazjenti fil-parti tal-istudju bil-plaċebo/rituximab. Newtropenija bid-deni u trombočitopenija 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 digħà eżistenti li jaffettaw il-funzjoni tat-tirojde huwa rakkommendat qabel ma jinbeda t-trattament. Monitoraġġ tal-linja bazi u monitoraġġ kontinwu tal-funzjoni tat-tirojde huwa rakkommendat.

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 ddijanostikata għall- ewwel darba.

L-ghoti flimkien ta' lenalidomide ma' bortezomib u dexamethasone ġol-vini f'pazjenti b'majeloma multipla huwa assoċjat ma' frekwenza oħħla 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

Minħabba li lenalidomide għandu attivitá anti-neoplastika, il-kumplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur (tumour lysis syndrome, TLS) jistgħu jseħħu. Ĝew irrapportati, każijiet ta' TLS u reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR, tumour flare reaction), inkluži każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li huma f'riskju ta' TLS u TFR huma dawk 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 čiklu jew waqt iż-żieda fid-doża, u għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Limfoma follicularis

Monitoraġġ u evalwazzjoni bir-reqqa għal TFR huma rakkmandati. L-aggravament tat-tumur jista' jkun jixbah il-PD. Pazjenti li esperenzaw TFR ta' grad 1 u 2 kienu trattati b'kortikosterojdi, NSAIDs u/jew analgesiċi narkotici għall-immaniġġjar tas-sintomi ta' TFR. Id-deċiżjoni li jittieħdu 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 rakkmandati. Il-pazjenti għandhom ikunu idratati tajjeb u jircieu profilassi għal TLS, flimkien ma' stampa tal-kimika tad-demm kull ġimgħa matul l-ewwel čiklu jew ġmien itwal, skont kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Ammont ta' tumur

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Lenalidomide muhuwiex rakkmandat għat-trattament ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur jekk għażiż li ta' trattament alternativ jkunu disponibbi.

Mewt bikrija

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

Avvenimenti avversi

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

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

Reazzjonijiet allergiči u reazzjonijiet severi tal-ġilda

Kažiġiet ta' reazzjonijiet allergiči li jinkludu anġjoedema, reazzjoni anafilattika u reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu SJS, TEN u DRESS kienu rrappurtati f'pazjenti trattatti b'lenalidomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħatawar parir dwar is-sinjal u s-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet minn dawk li jagħtuhom ir-riċetta, u għandhom jiġu avżati biex ifixxu attenzjoni medika immeddatament jekk jiżviluppaw dawn is-sintomi. Lenalidomide irid jitwaqqaf f'każ ta' anġjoedema, reazzjoni anafilattika, raxx bil-qxur jew bl-imsiemer, jew jekk ikun hemm suspectt ta' SJS, TEN jew DRESS, u m'għandux jerġa' jinbeda wara li jkun twaqqaqf għal dawn ir-reazzjonijiet. L-interruzzjoni jew it-twaqqif ta' lenalidomide għandhom jiġu kkunsidratli għal forom oħra ta' reazzjoni tal-ġilda skont is-severità. Pazjenti li fil-passat kellhom reazzjonijiet allergiči waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'thalidomide, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għax reazzjoni inkrocċjata possibbli bejn lenalidomide u thalidomide kienet irrappurtata fil-letteratura medika. Pazjenti bi storja medika ta' raxx sever assoċjat ma' thalidomide m'għandhomx jircievu lenalidomide.

It-tieni tumuri malinni primarji

Ġiet osservata żieda ta' tieni tumuri malinni primarji (second primary malignancies, SPM) fil-provi kliniči 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 kliniči ta' majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba f'pazjenti li mhumiex eligibbi għal trapjant, għet-ġiet osservata żieda ta' 4.9 darbiet fir-rata ta' incidenza ta' SPM ematologika (każiġiet ta' AML, MDS) f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone sal-progressjoni (1.75 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna) meta mqabbel ma' melphalan flimkien ma' prednisone (0.36 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna).

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

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

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

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

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

Ir-rata ta' incidenza ta' tumuri malinni ematologici, 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 ġħall-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide u 0.58 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna ġħall-partijiet tal-istudju dwar il-plaċebo (1.02 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna esposti għal lenalidomide wara ASCT, u 0.60 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna ġħal 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 ġħall-partijiet tal-istudju dwar lenalidomide u ta' 1.05 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna ġħall-partijiet tal-istudju dwar il-plaċebo (1.26 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna esposti għal lenalidomide wara ASCT u 0.60 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna ġħal 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 ġħall-okkorrenza ta' SPM u jibdew il-trattament kif indikat.

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

Varjabbi fil-linja baži li jinkludu citoġenetiċi kumplessi huma assoċjati ma' progressjoni għal AML f'individwi li huma dipendenti fuq it-trasfużjoni u li ġandhom anormalitā ta' Del (5q). F'analizi kombinata ta' żewġ provi kliniči ta' lenalidomide f'sindromi majelodisplastiċi ta' riskju baxx jew intermedju-1, individwi li kellhom citoġenetiċi kumplessi kellhom l-ogħla riskju kumulattiv stmat ta' progressjoni ta' sentejn għal AML (38.6%). Ir-rata stmata ta' sentejn ta' progressjoni għal AML f'pazjenti b'anormalitā iżolata Del (5q) kienet ta' 13.8%, imqabbla ma' 17.3% għal pazjenti b'anormalitā Del (5q) u anormalitā citoġenetika waħda addizzjonali.

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

Stat ta' TP53

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

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

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

It-tieni tumuri malinni primarji f'limfoma follikulari

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

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

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

trattament b'lenalidomide.

Disturbi fil-fwied

Insuffiċjenza tal-fwied, li tinkudi kažijiet fatali, ġiet irappurtata f'pazjenti trattati b'lenalidomide f'terapija kombinata: insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite tossika, epatite čitolitika, epatite kolestatika u epatite mhallta/kolestatika gew irappurtati. Il-mekkaniżmi ta' epatotossicità severa kkaġunata mill-mediciċina jibqgħu mhux magħrufa għalkemm, f'xi kažijiet, 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 anomalji gew irappurtati b'mod komuni u kienu ġeneralment asintomatici u riversibbli mal-interruzzjoni tad-dożaġġ. Meta l-parametri jkunu reġgħu lura għal-linja bażi, trattament b'doża iktar baxxa jiġi kkunsidrat.

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

Infezzjoni bi jew mingħajr newtropenija

Pazjenti b'majeloma multipla huma suxxettibbli li jiżviluppaw infezzjonijiet li jinkludu pnewmonja. Rata oħla ta' infezzjonijiet ġiet osservata b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone milli b'MPT f'pazjenti b'NDMM li mhumiex eligibbli għal trapjant, u b'manteniment b'lenalidomide meta mqabbla ma' placebo f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT. Infezzjonijiet ta' grad ≥ 3 seħħew fil-kuntest ta' newtropenija 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 viral

Ġew irappurtati kažijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid viral f'pazjenti li kienu qed jircieu lenalidomide, li jinkluži kažijiet serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus ta' herpes zoster jew tal-epatite B (hepatitis B virus, HBV).

Xi kažijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid viral kellhom riżultat fatali.

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

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

Lewkoenċefalopatja multifokali progressiva

Kažijiet ta' lewkoenċefalopatja multifokali progressiva (multifocal leukoencephalopathy, PML), inkluži kažijiet fatali, gew irrapportati b'lenalidomide. PML ġiet irrapportata diversi xhur sa bosta snin wara t-trattament b'lenalidomide. Ĝeneralment, kažijiet ġew irappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dexamethasone fl-istess hin jew trattament b'kimoterapija immunosuppressiva oħra qabel. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti f'intervalli regolari u għandhom iqis PML fid-dijanjozi

differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi newroloġiči, konjittivi jew ta' mgħiba ġoddha jew li sejrin għall-agħar. Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu avżati biex jinfurmaw lis-sieħeb/sieħba tagħhom jew lil dawk li jieħdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, peress li jistgħu jaraw sintomi li l-pazjent ma jkunx ja f'bihom.

L-evalwazzjoni għal PML għandha tkun ibbażata fuq eżami newroloġiku, immagiġni b'reżonanza manjetika tal-moħħ, u analizi tal-fluwidu cerebrospinali għal DNA tal-virus JC (JCV) permezz ta' reazzjoni katina ta' polimerażi (polymerase chain reaction, PCR) jew bijopsija tal-moħħ b'testijiet għal JCV. PCR negattiva għal JCV ma tesklidix PML. Jekk ma tkunx tista' tiġi stabbilita dijanjozi alternattiva jista' jkun hemm bżonn ta' segwit u evalwazzjoni addizzjonali.

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

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba

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

Katarretti

Il-katarretti ġew irappurtati bi frekwenza ogħla f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' dexamethasone, partikularment 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 eritropojetici, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jżidu r-riskju ta' tromboži, bħaq-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 mħuwiex induttur tal-enzimi. Fi studju *in vitro* b'epatociti umani, lenalidomide, f'diversi konċentrazzjonijiet li kienu t-testjati, ma stimulax CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4/5. Għalhekk, l-induzzjoni li twassal għal tnaqqis fl-effikaċċa tal-prodotti mediċinali, li jinkludu kontraċettivi ormonali, mhijiex mistennja jekk lenalidomide jingħata waħdu. Madankollu, dexamethasone hu magħruf li hu induttur minn dghajnejf sa moderat ta' CYP3A4 u x'aktarxi li jaffettwa wkoll enzimi oħrajn kif ukoll it-trasportaturi. Ma jistax jiġi eskuż li l-effikaċċa ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas matul it-trattament. Mīzuri effettivi għandhom jittieħdu biex it-tqala tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Warfarin

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

Digoxin

L-ghoti fl-istess hin b'10 mg darba kuljum ta' lenalidomide żied l-espożizzjoni ta' digoxin fil-plażma (0.5 mg, doża waħda) b'14% b'90% CI (intervall tal-kunfidenza) [0.52%-28.2%]. Mhux magħruf jekk l-

effett hux ser ikun differenti f'užu kliniku (doži ogħla 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 żieda fir-riskju ta' rabdomijoloži meta statins jiġu mogħtija ma' lenalidomide, liema riskju jista' jkun semplicejment addizzjonali. Monitoraġġ imsaħħa kliniku u mil-laboratorju hu meħtieg, speċjalment matul l-ewwel fit-ġimġhat tat-trattament.

Dexamethasone

L-ġħoti flimkien ta' doži waħidhom jew multipli ta' dexamethasone (40 mg darba kuljum) m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' doži 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 muwiex inibitur ta' P-gp. L-ġħoti flimkien ta' doži multipli mal-inibitru qawwi ta' P-gp quinidine (600 mg, darbejn kuljum) jew l-inibitru/substrat moderat ta' P-gp temsirolimus (25 mg), m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' lenalidomide (25 mg). L-ġħoti flimkien ta' lenalidomide ma jibdilx il-farmakokinetika ta' temsirolimus.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Minħabba l-potenzjal teratogeniku, 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/Kontraċeżżjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċeżżjoni. Jekk it-tqala sseħħi f'mara trattata b'lenalidomide, it-trattament tirid jitwaqqaf u l-pazjenta tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratologija għal evalwazzjoni u parir. Jekk it-tqala sseħħi 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-teratologija 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 prekawżjoni u meta wieħed jikkunsidra popolazzjonijiet speċjalji bi żmien tal-eliminazzjoni mtawwal, bħal indeboliment tal-kliewi, il-pazjenti rġiel kollha li jkunu qed jieħdu lenalidomide għandhom jużaw il-kondoms sakemm iddum it-trattament, matul l-interruzzjoni tad-doża u għal ġimħa wara l-waqfien tat-trattament, jekk is-sieħba tagħhom tkun tqila jew tista' toħrog tqila u ma tkunx qed tuża kontraċeżżjoni.

Tqala

Lenalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratogenika umana magħrufa li tikkawża difetti tat-tweliż severi li huma ta' periklu ġħall-ħajja.

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

Treddiġħ

Mhux magħruf jekk lenalidomide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider. Għalhekk, it-treddiġi 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. Għejja kbira, sturdament, ngħas, vertiġiniu 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 ddijanjostikata ghall-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 deskrītt f'Tabella 1 kienu jinkludu avvenimenti rrappurtati wara HDM/ASCT kif ukoll avvenimenti mill-perjodu ta' trattament ta' manteniment. It-tieni analiżi li identifikat l-avvenimenti li seħħew wara l-bidu tat-trattament ta' manteniment tissuġġerixxi li l-frekwenzi deskrītti f'Tabella 1 jistgħu jkunu oghla minn dawk osservati attwalment matul il-perjodu ta' trattament ta' manteniment. F'IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi kienu mill-perjodu tal-manteniment biss.

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

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

Fl-istudju IFM 2005-02, ir-reazzjonijiet avversi osservati aktar ta' spiss bid-doża ta' manteniment ta' lenalidomide milli bi plaċebo kienu newtropenija (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 plaċebo kienu newtropenija (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-naħha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (26.8% [26.8%]), għejja (22.8% [17.9%]), lewkopenija (22.8% [18.8%]) u anemija (21.0% [13.8%]).

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata ghall-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 ġol-vini aktar milli b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone kienu:

- Pressjoni tad-demm 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: Għejja (73.7%), newropatja periferali (71.8%), tromboċitopenija (57.6%), stitikezza (56.1%), ipokalcimija (50.0%).

Majeloma multipla ddijanjostikata ghall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjant

trattati b'lenalidomide flimkien ma' doža baxxa ta' dexamethasone

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

- Pnewmonja (9.8%)
- Insuffiċjenza tal-kliewi (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%), gheja kbira (32.8%), uġiġ fid-dahar (32.0%), astenja (28.2%), nuqqas ta' rqad (27.6%), raxx (24.3%), nuqqas ta' aptit (23.1%), sogħla (22.7%), deni (21.4%), u spażmi tal-muskoli (20.5%).

Majeloma multipla ddijanostikata ghall-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 plaċebo (MPR+p) milli b'melphalan, prednisone u plaċebo segwiti minn plaċebo (MPp+p) kienu:

- Newtropenia 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: newtropenia (83.3%), anemija (70.7%), tromboċitopenija (70.0%), lewkopenija (38.8%), stitikezza (34.0%), dijarea (33.3%), raxx (28.9%), deni (27.0%), edema periferali (25.0%), sogħla (24.0%), nuqqas ta' aptit (23.7%), u astenja (22.0%).

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

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

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

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

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

Sindromi majelodisplastici

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

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

Reazzjonijiet avversi serji jinkludu:

- Tromboemboliżmu venuż (trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari) (ara sezzjoni 4.4)
- Newtropenia ta' grad 3 jew 4, newtropenia bid-deni u tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4).

L-iktar reazzjonijiet avversi li ġew osservati b'mod komuni li seħħew b'mod iktar frekwenti fil-gruppi ta' lenalidomide meta mqabbla mal-parti tal-istudju tal-kontroll fl-istudju ta' faži 3 kienu newtropenia

(76.8%), trombočitopenija (46.4%), dijarea (34.8%), stitikezza (19.6%), dardir (19.6%), īakk (25.4%), raxx (18.1%), għeja kbira (18.1%) u spażmi tal-muskoli (16.7%).

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Barra minn hekk, Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina mill-istudju ta' appoġġ MCL-001 gew inkluži fit-tabella 3.

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

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

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

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

Matul čiklu ta' trattament 1, 11/81 (14%) ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur ġew irtirati mit-terapija fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kontra 1/28 (4%) fil-grupp tal-kontroll. Ir-raġuni ewlenija ghall-irtirar mit-trattament għal pazjenti b'ammont għoli ta' tumur matul čiklu ta' trattament 1 fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide kienet avvenimenti avversi, 7/11 (64%).

Ammont għoli ta' tumur ġie definit bħala mill-inqas leżjoni waħda ta' ≥ 5 cm fid-dijametru jew 3 leżjonijiet li jkunu ta' ≥ 3 cm.

Limfoma follikulari

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab f'pazjenti b'limfoma follikulari li kien trattati fil-passat huwa bbażat fuq data minn 294 pazjent minn studju kkontrollat, fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Faži 3 NHL-007. Barra minn hekk, reazzjonijiet avversi minn medicina mill-istudju ta' appoġġ NHL-008 gew inkluži fit-Tabella 5.

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

- Newtropenija bid-den (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 plaċebo/rituximab (bi frekwenza oħla ta' mill-inqas 2% bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju) kien 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 īnfra ($\geq 1/10$); 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 īnfra ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Ir-reazzjonijiet avversi gew inkluži taħt il-kategorija adattata fit-tabelli hawn taħt, skont l-ogħla frekwenza osservata fi kwalunkwe mill-provi kliniči ewlenin.

Sommarju tabulat għal monoterapija f'MM

It-tabella li ġeġja 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 kompliet sal-progressjoni tal-marda kontra l-partijiet tal-istudju dwar il-plaċebo fl-istudji multipli importanti īnfra dwar il-majeloma (ara sejjjoni 5.1).

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organji/Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni īnfra</u> Pnewmonja ^{◊,a} , Infezzjoni fin-naħha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni newtropenika, Bronkite [◊] , Influwenza [◊] , Gastroenterite [◊] , Sinusite, Nażofaringite, Rinite <u>Komuni</u> Infezzjoni [◊] , Infezzjoni fl-passaġġ tal-awrina ^{◊,*} , Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni fil-pulmun [◊]	<u>Komuni īnfra</u> Pnewmonja ^{◊,a} , Infezzjoni newtropenika <u>Komuni</u> Sepsis ^{◊,b} , Batteremija, Infezzjoni fil-pulmun [◊] , Infezzjoni batterjali fin-naħha t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Bronkite [◊] , Influwenza [◊] , Gastroenterite [◊] , Herpes zoster [◊] , Infezzjoni [◊]
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Specifikati (inkluži česti u polipi)	<u>Komuni</u> Sindrome majelodisplastiku ^{◊,*}	
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni īnfra</u> Newtropenija ^{◊,◊} , Newtropenija bid-deni ^{◊,◊} , Tromboċitopenija ^{◊,◊} , Anemija, Lewkopenija [◊] , Limfopenija <u>Komuni</u> Panċitopenija [◊]	<u>Komuni īnfra</u> Newtropenija ^{◊,◊} , Newtropenija bid-deni ^{◊,◊} , Tromboċitopenija ^{◊,◊} , Anemija, Lewkopenija [◊] , Limfopenija <u>Komuni</u> Panċitopenija [◊]
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni īnfra</u> Ipokalemija	<u>Komuni</u> Ipokalemija, Deidratazzjoni
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni īnfra</u> Parestesija <u>Komuni</u> Newropatija periferali ^c	<u>Komuni</u> Uġiġħ ta' ras
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Emboliżmu pulmonari ^{◊,*}	<u>Komuni</u> Trombożi tal-vini profondi ^{◊,◊,d}
Disturbi Respiratorji, Toraċċi u Medjastinali	<u>Komuni īnfra</u> Sogħla <u>Komuni</u> Qtugħ ta' nifs [◊] , Imnieħher inixxi	<u>Komuni</u> Qtugħ ta' nifs [◊]

Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni ħafna</u> Dijarea, Stitikezza, Uġiġħ addominali, Dardir <u>Komuni</u> Rimettar, Uġiġħ addominali fin-naħha ta' fuq	<u>Komuni</u> Dijarea, Rimettar, Dardir
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Komuni ħafna</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali	<u>Komuni</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni ħafna</u> Raxx, Ġilda xotta	<u>Komuni</u> Raxx, Hakk
Disturbi Muskuloskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni ħafna</u> Spażmi tal-muskoli <u>Komuni</u> Mijalġja, Uġiġħ muskoloskeletaliku	
Disturbi Ĝenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni ħafna</u> Għeja kbira, Astenija, Deni	<u>Komuni</u> Għeja, Astenija

[†] Reazzjonijiet avversi irappurtati bhala serji fil-provi kliniči f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT

* Japplika għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina biss

^ Ara sezzjoni 4.8 deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

^a It-terminu AE kombinat “Pnewmonja” jinkludi l-PTs li ġejjin: Bronkopnewmonja, Pnewmonja lobari, Pnewmonja pnewmoċistite jiroveci, Pnewmonja, Pnewmonja klebsiella, Pnewmonja legionella, Pnewmonja mikoplażmali, Pnewmonja pnewmokkkali, Pnewmonja streptokokkali, Pnewmonja viral, Disturb fil-pulmuni, Pnewmonite

^b It-terminu AE kombinat “Sepsis” jinkludi l-PTs li ġejjin: Sepsis batterjali, Sepsis pnewmokkkali, Xokk settiku, Sepsis stafilokokkali

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

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

Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'MM

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

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

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

Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Specifikati (inkluži ċesti u polipi)	<u>Mhux komuni</u> Karcinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,◊} , kanċer skwamuż tal-ġilda ^{^,◊,*}	<u>Komuni</u> Lewkimja majelodje akuta [◊] , Sindrome majelodisplastiku [◊] , Karċinoma tal-ġilda taċ-ċelluli skwamuži ^{^,◊,**} <u>Mhux komuni</u> Lewkimja akuta tat-tip taċ-ċelluli T [◊] , Karċinoma taċ-ċelluli bażali ^{^,◊} , Sindrome tal-Lisi tat-Tumur
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni ħafna</u> Newtropenija ^{^,◊,◊◊} , Tromboċitopenija ^{^,◊,◊◊} , Anemija [◊] , Disturb emorragiku [^] , Lewkopeniji, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni ^{^,◊} , Panċitopenija [◊] <u>Mhux komuni</u> Emolisi, Anemija emolitika awtoimmuni, Anemija emolitika	<u>Komuni ħafna</u> Newtropenija ^{^,◊,◊◊} , Tromboċitopenija ^{^,◊,◊◊} , Anemija [◊] , Lewkopeniji, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni ^{^,◊} , Panċitopenija [◊] , Anemija emolitika <u>Mhux komuni</u> Koagulazzjoni eċċessiva, Koagulopatija
Disturbi fis-Sistema Immuni	<u>Mhux komuni</u> Sensittività eċċessiva [^]	
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni</u> Ipotirojdizmu	
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni ħafna</u> Ipokalemija ^{◊,◊◊} , Iperglicemija, Ipoglicemija, Ipokalċemija [◊] , Iponatremija [◊] , Deidratazzjoni ^{◊◊} , Nuqqas t'aptit ^{◊◊} , Tnaqqis fil-piż <u>Komuni</u> Ipomanjesemija, Iperuikaemija, Iperkalċemija ⁺	<u>Komuni</u> Ipokalemija ^{◊,◊◊} , Iperglicemija, Ipokalċemija [◊] , Dijabete mellitus [◊] , Ipofosfatemija, Iponatremija [◊] , Iperurikemija, Gotta, Deidratazzjoni ^{◊◊} , Nuqqas ta' aptit ^{◊◊} , Tnaqqis fil-piż
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni ħafna</u> Depressjoni, Nuqqas ta' rqad <u>Mhux komuni</u> Telf ta' libido	<u>Komuni</u> Dipressjoni, Nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni ħafna</u> Newropatiji periferali ^{◊◊} , Parestesija, Sturdament ^{◊◊} , Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Uġiġħ ta' ras <u>Komuni</u> Atassja, Indeboliment fil-bilanc, Sinkope ^{◊◊} , Nevalgħija, Disestesija	<u>Komuni ħafna</u> Newropatiji periferali ^{◊◊} <u>Komuni</u> Inċident cerebrovaskulari [◊] , Sturdament ^{◊◊} , Sinkope ^{◊◊} , Nevalgħija <u>Mhux komuni</u> Emorragija intrakranjali [^] , Attakk iskemiku temporanju, Iskemija cerebrali

Disturbi fl-Għajnejn	<u>Komuni ħafna</u> Katarretti, Vista mċajpra <u>Komuni</u> Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista	<u>Komuni</u> Katarretti <u>Mhux komuni</u> Għama
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	<u>Komuni</u> Tittarrax (Li tinkludi Ipoakusi), Żanzin fil-widnejn	
Disturbi fil-Qalb	<u>Komuni</u> Fibrillazzjoni atrijali ^{◊,◊◊} , Bradikardija <u>Mhux komuni</u> Arritmija, Titwil tal-QT, Taħbit mgħaqgħel atrijali, Extrasystoles ventrikulari	<u>Komuni</u> Infart mijokardijaku (li jinkludi dak akut) ^{◊,◊} , Fibrillazzjoni atrijali ^{◊,◊◊} , Insuffiċjenza kardijaka konġestiva [◊] , Takikardija, Insuffiċjenza kardijaka ^{◊,◊◊} , Iskemja mijokardijaka [◊]
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni ħafna</u> Avvenimenti tromboemboliċi venuži [◊] , tromboži tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominant ^{◊,◊,◊◊} , Pressjoni baxxa ^{◊◊} <u>Komuni</u> Pressjoni għolja, Ekkimoži [◊]	<u>Komuni ħafna</u> Avvenimenti tromboemboliċi venuži [◊] , tromboži tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominant ^{◊,◊,◊◊} <u>Komuni</u> Vaskulite, Pressjoni baxxa ^{◊◊} , Pressjoni għolja <u>Mhux komuni</u> Iskemja, Iskemja periferali, Tromboži venuža intrakranjali tas-sinu
Disturbi respiratorji, Toraċċi u Medjastinali	<u>Komuni ħafna</u> Dispnea ^{◊,◊◊} , Tinfaragħ [◊] , Sogħla <u>Komuni</u> Disfonija	<u>Komuni</u> Problemi respiratorji [◊] , Dispneja ^{◊,◊◊} , Uġiġi plewritiku ^{◊◊} , Ipossija ^{◊◊}
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni ħafna</u> Dijarea ^{◊,◊◊} , Stitikezza [◊] , Uġiġ addominali ^{◊◊} , Nawseja, Rimettar ^{◊◊} , Dispepsja, Halq xott, Stomatite <u>Komuni</u> Emorraġja gastrointestinali (li tinkludi emorraġja tar-rektum, emorraġja tal-murliti, emorraġja minn ulċera peptika u ħruġ ta' demm ġingivali) ^{◊,◊◊} , Disfaġja <u>Mhux komuni</u> Kolite, Caecitis	<u>Komuni</u> Emorraġja gastrointestinali ^{◊,◊,◊◊} , Ostruzzjoni fil-musrana ż-żgħira ^{◊◊} , Dijarea ^{◊◊} , Stitikezza [◊] , Uġiġ addominali ^{◊◊} , Nawseja, Rimettar ^{◊◊}

Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<p><u>Komuni ħafna</u> Žieda f'alanine aminotransferase, Žieda f'aspartate aminotransferase</p> <p><u>Komuni</u> Hsara epatoċellulari^{◊◊}, Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali[◊], Iperbilirubinemija</p> <p><u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza tal-fwied[^]</p>	<p><u>Komuni</u> Kolestasi[◊], Tossicità tal-fwied, Hsara epatoċellulari^{◊◊}, Žieda f'alanine aminotransferase, Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali[◊]</p> <p><u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza tal-fwied[^]</p>
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<p><u>Komuni ħafna</u> Raxx^{◊◊}, Hakk</p> <p><u>Komuni</u> Urtikarja, Iperidrosi, Ġilda xotta, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Ekżema, Eritema</p> <p><u>Mhux komuni</u> Raxx minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi^{◊◊}, Tibdil fil-kulur tal-ġilda, Reazzjoni ta' sensittivitāt għad-dawl</p>	<p><u>Komuni</u> Raxx^{◊◊}</p> <p><u>Mhux komuni</u> Raxx minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi^{◊◊}</p>
Disturbi Muskolu-skelettriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<p><u>Komuni ħafna</u> Dghufija fil-muskoli^{◊◊}, Spażmi tal-muskoli, Uġiġħ fl-ghadam[◊], Uġiġħ u skonfort muskoluskeletaliku u tat-tessut konnettiv (inkluž uġiġħ fid-dahar^{◊,◊◊}), Uġiġħ fl-estremitajiet, Mijalgħja, Artralgħa[◊]</p> <p><u>Komuni</u> Nefha fil-ġogi</p>	<p><u>Komuni</u> Dghufija fil-muskoli^{◊◊}, uġiġħ fl-ghadam[◊], Uġiġħ u skonfort muskoluskeletaliku u tat-tessut konnettiv (inkluž uġiġħ fid-dahar^{◊,◊◊})</p> <p><u>Mhux komuni</u> Nefha fil-ġogi</p>
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja	<p><u>Komuni ħafna</u> Insuffiċjenza tal-kliewi (li tinkludi dik-akuta)^{◊,◊◊}</p> <p><u>Komuni</u> Ematurja[^], Żamma tal-awrina, Inkontinenza urinarja</p> <p><u>Mhux komuni</u> Sindrome ta' Fanconi miksub</p>	<p><u>Mhux komuni</u> Nekroži tubulari tal-kliewi</p>
Disturbi fis-Sistema Riproduttiva u fis-Sider	<p><u>Komuni</u> Anormalità erettili</p>	

Disturbi Ĝeneral u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni ĥafna</u> Għeja kbira ^{◊,◊◊} , Edema (li tinkludi edema periferali), Deni ^{◊,◊◊} , Astenja, Sindrome ta' mard qisu influenza (li jinkludi deni, sogħla, majalgħja, uġiġħ muskoloskeletaliku, uġiġħ ta' ras u tertir) <u>Komuni</u> Uġiġħ fis-sider ^{◊,◊◊} , Letargija	<u>Komuni ĥafna</u> Għeja ^{◊,◊◊} <u>Komuni</u> Edema periferali, Deni ^{◊,◊◊} , Astenja
Investigazzjonijiet	<u>Komuni ĥafna</u> Žieda f'alkaline phosphatase fid-demm <u>Komuni</u> Žieda fil-proteina ġ-reattiva	
Koriment u Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura	<u>Komuni</u> Waqgħat, Kontużjoni [^]	

[◊]Reazzjonijiet avversi rrappurtati bhala serji fil-provi kliniči f'pazjenti b'NDMM li kienu rċivew lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

[◊]Ara sejjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

⁺ Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina

^{*} Kanċer skwamuż tal-ġilda ġie rrappurtat fil-provi kliniči f'pazjenti b'majeloma li ġew trattati fil-passat b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla mal-kontrolli

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

Sommarju tabulat mill-monoterapija

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

Tabella 3. ADRs irrappurtati fi studji kliniči f'pazjenti b'sindromi majelodisplastiċi trattati b'lenalidomide#

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni ĥafna</u> Infezzjonijiet batterjali, viral u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistici) [◊]	<u>Komuni ĥafna</u> Pnewmonja [◊] <u>Komuni</u> Infezzjonijiet batterjali, viral u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistici) [◊] , Bronkite
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni ĥafna</u> Tromboċitopenija ^{◊,◊} , Newtropenia ^{◊,◊} , Lewkopenija	<u>Komuni ĥafna</u> Tromboċitopenija ^{◊,◊} , Newtropenia ^{◊,◊} , Lewkopenija <u>Komuni</u> Newtropenia bid-den ^{◊,◊}
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni ĥafna</u> Ipotirojdiżmu	

Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni</u> ħafna Tnaqqis fl-aptit <u>Komuni</u> Ammont eċċessiv ta' hadid, Tnaqqis fil-piż	<u>Komuni</u> Iperglicemija [◊] , Tnaqqis fl-aptit
Disturbi Psikjatriċi		<u>Komuni</u> Tibdil fil-burdata ^{◊,~}
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni</u> ħafna Sturdament, Uġigħ ta' ras <u>Komuni</u> Parestesija	
Disturbi fil-Qalb		<u>Komuni</u> Infart mijokardjali akut ^{^,◊} , Fibrillazzjoni atrijali [◊] , Insuffiċjenza kardijaka [◊]
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Pressjoni għolja, Ematoma	<u>Komuni</u> Avvenimenti tromboemboliċi venuži, trombozi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari ^{^,◊}
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<u>Komuni</u> ħafna Tinfaraġ [^]	
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni</u> ħafna Dijarea [◊] , Uġigħ addominali (li jinkludi wġiġ fil-parti ta' fuq), Dardir, Stitikezza <u>Komuni</u> Halq xott, Dispepsja	<u>Komuni</u> Dijarea [◊] , Dardir, Uġigħ fis-snien
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Komuni</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'rizzultat anormali	<u>Komuni</u> Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'rizzultat anormali
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni</u> ħafna Raxxijiet, Ġilda Xotta, Hakk	<u>Komuni</u> Raxxijiet, Hakk
Disturbi Muskuloskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni</u> ħafna Spażmi tal-muskoli, Uġigħ muskoloskeletiku (li jinkludi wgiġħ fid-dahar [◊] u fl-estremitajiet), Artralgja, Majalgja	<u>Komuni</u> Uġigħ fid-dahar [◊]
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliewi [◊]
Disturbi Generali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jinghata	<u>Komuni</u> ħafna Għeja, Edema periferali, sindrome ta' mard qisu influenza (li jinkludi deni, sogħla, faringite, mijalgja, uġiġħ muskuloskeletiku, uġiġħ ta' ras	<u>Komuni</u> Deni
Koriment, Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura		<u>Komuni</u> Waqgħat

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

[~]Avvenimenti avversi rrappurtati bhala serji fi provi kliniči dwar sindromi majelodisplastiċi

[^]It-tibdil fil-burdata kien irrapprtata bhala avveniment avvers serju komuni fl-istudju ta' fażi 3 dwar sindromi majelodisplastiċi; ma kienx irrapprtata bhala avveniment avvers ta' grad 3 jew 4

Algoritmu applikat ghall-inklużjoni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC): L-avvenimenti avversi minhabba l-medicina (ADRs) kollha li nkisbu mill-algoritmu mill-istudju ta' faži 3 huma inkluži fl-SmPC tal-UE. Għal dawn l-ADRs, twettaq iċċekkjar addizzjonali tal-frekwenza tal-ADRs miksuba mill-algoritmu tal-istudju ta' faži 2 u, jekk il-frekwenza tal-ADRs fl-istudju ta' faži 2 kienet oghla milli fl-istudju ta' faži 3, l-avveniment kien inkluž fl-SmPC tal-UE fil-frekwenza li sehh fl-istudju ta' faži 2.

#Algoritmu applikat għal sindromi majelodisplastiċi:

- Studji ta' faži 3 dwar sindromi majelodisplastiċi (popolazzjoni tas-sigurtà double-blind, differenza bejn lenalidomide 5/10 mg u plaċebo skont il-kors tad-dożagg imizjali li sehh f'mill-inqas 2 individwi)
 - L-avvenimenti avversi kollha li žviluppaw mit-trattament b'≥5% tal-individwi f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 2% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-plaċebo.
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li žviluppaw mit-trattament f'1% f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-plaċebo.
 - L-avvenimenti avversi serji kollha li žviluppaw mit-trattament f'1% tal-individwi f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-plaċebo.
- Studju ta' faži 2 dwar sindromi majelodisplastiċi
 - L-avvenimenti avversi kollha li žviluppaw mit-trattament b'≥5% tal-individwi trattati b'lenalidomide
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li žviluppaw mit-trattament f'1% tal-individwi trattati b'lenalidomide
 - L-avvenimenti avversi serji kollha li žviluppaw mit-trattament f'1% tal-individwi trattati b'lenalidomide

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni</u> ħafna Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistici) [◊] , Nażofaringite, Pnewmonja [◊] <u>Komuni</u> Sinusitis	<u>Komuni</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistici) [◊] , Pnewmonja [◊]
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Specifikati (inkluži cesti u polipi)	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur, Kanċer skwamuż tal-ġilda [◊] , Karċinoma taċ-ċelluli bażali [◊]
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni</u> ħafna Tromboċitopenija [◊] , Newtropenija ^{◊,◊} , Lewkopenija [◊] , Anemija [◊] <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni ^{◊,◊}	<u>Komuni</u> ħafna Tromboċitopenija [◊] , Newtropenija ^{◊,◊} , Anemija [◊] <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni ^{◊,◊} , Lewkopenija [◊]
Disturbi fil-Metabolizmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni</u> ħafna Tnaqqis fl-aptit, Tnaqqis fil-piż Ipokalemija <u>Komuni</u> Deidratazzjoni [◊]	<u>Komuni</u> Deidratazzjoni [◊] , Iponatremija, Iperglicemija
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni</u> Insomnja	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni</u> Tibdil fis-sens tat-togħma, Uġiġħ ta' ras, Newropatija periferali	<u>Komuni</u> Newropatija sensorjali periferali, Letargija
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	<u>Komuni</u> Vertigini	
Disturbi fil-Qalb		<u>Komuni</u> Infart mijokardjali (li jinkludi infart akut) ^{◊,◊} , Insufficjenza kardijaka

Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Pressjoni għolja [◊]	<u>Komuni</u> Avvenimenti tromboemboliċi venuži [◊] , tromboži tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari ^{◊,◊} , Pressjoni baxxa [◊]
Disturbi Respiratorji, Toraċċi u Medjastinali	<u>Komuni hafna</u> Dispnea [◊]	<u>Komuni</u> Dispnea [◊]
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni hafna</u> Dijarea [◊] , Dardir [◊] , Rimettar [◊] , Stitikezza <u>Komuni</u> Ugħiġ addominali [◊]	<u>Komuni hafna</u> Dijarea [◊] , Ugħiġ addominali [◊] , Stitikezza
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni hafna</u> Raxxijiet (li jinkludu dermatite allergika), Hakk <u>Komuni</u> Għaraq matul il-lejl, Ġilda Xotta	<u>Komuni</u> Raxxijiet
Disturbi Muskoluskeletici u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni hafna</u> Spażmi tal-muskoli, Ugħiġ fid-dahar <u>Komuni</u> Artralgja, Majalġja, Dgħufija fil- muskoli [◊]	<u>Komuni</u> Ugħiġ fid-dahar, Dgħufija fil- muskoli [◊] , Artralgja, Ugħiġ fl- estremitajiet
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliewi [◊]
Disturbi Generali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	<u>Komuni hafna</u> Għejja, Astenja [◊] , Edema periferali, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni [◊] , sogħla) <u>Komuni</u> Tkexkix ta' bard	<u>Komuni</u> Deni [◊] , Astenja [◊] , Għejja

*ara sezzjoni 4.8 Deskriżzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

[◊]Avvenimenti avversi rrappurtati bhala serji fi provi kliniči dwar limfoma taċ-ċelluli mantle Algoritmu applikat għal limfoma taċ-ċelluli mantle

- Studju ta' fażi 2, ikkontrollat, dwar limfoma taċ-ċelluli mantle
 - L-avvenimenti avversi kollha li žviluppaw mit-trattament f'≥ 5% tal-individwi fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 2% fil-proporzjon bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar plaċebo
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li žviluppaw mit-trattament f'≥ 1% tal-individwi fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u differenza ta' mill-inqas 1% fil-proporzjon bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar plaċebo
 - L-avvenimenti avversi serji kollha li žviluppaw mit-trattament f'≥ 1% tal-individwi fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn il-parti tal-istudju dwar lenalidomide u l-parti tal-istudju dwar plaċebo
- Studju ta' fażi 2 b'parti wahda dwar limfoma taċ-ċelluli mantle
 - L-avvenimenti avversi kollha li žviluppaw mit-trattament b'≥ 5% tal-individwi
 - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li žviluppaw mit-trattament irrapprtati fi 2 jew aktar individwi
 - L-avvenimenti avversi serji kollha li žviluppaw mit-trattament irrapprtati fi 2 jew aktar individwi

Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'FL

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

Tabella 5: ADRs irrapprtati fi studji kliniči f'pazjenti b'limfoma follikulari trattati b'lenalidomide flimkien ma' rituximab

Klassi tas-Sistemi u tal-Organji / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3–4/Frekwenza
------------------------------------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni</u> ħafna Infezzjoni fin-naħha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju <u>Komuni</u> Pnewmonja [◊] , Influwenza, Bronkite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina 	<u>Komuni</u> Pnewmonja [◊] , Sepsī [◊] , Infezzjoni fil-pulmun, Bronkite, Gastroenterite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite [◊]
Neoplaźmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Specifikati (inkluzi ċesti u polipi)	<u>Komuni</u> ħafna Aggravament tat-tumur [◊] <u>Komuni</u> Karčinoma taċ-ċelluli Skwamuži tal-Ġilda ^{◊,◊,+}	<u>Komuni</u> Karčinoma taċ-ċelluli bażali ^{◊,◊}
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni</u> ħafna Newtropenija ^{◊,◊} , Anemija [◊] , Tromboċitopenija [◊] , Lewkopenija ^{**} Limfopenija ^{***}	<u>Komuni</u> ħafna Newtropenija ^{◊,◊} <u>Komuni</u> Anemija [◊] , Tromboċitopenija [◊] , Newtropenija bid-deni [◊] , Panċitopenija, Lewkopenija ^{**} , Limfopenija ^{***}
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni</u> ħafna Tnaqqis fl-aplit, Ipokalemija <u>Komuni</u> Ipofosfatemija, Deidratazzjoni	<u>Komuni</u> Deidratazzjoni, Iperkalċemija [◊] , Ipokalemija, Ipofosfatemija, Iperurikemija
Disturbi Psikjatriċi	<u>Komuni</u> Depressjoni, Nuqqas ta' rqad	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	<u>Komuni</u> ħafna Uġiġħ ta' ras, Sturdament <u>Komuni</u> Newropatija periferali sensorjali, Indeboliment fis-sens tat-togħma	<u>Komuni</u> Sinkope
Disturbi fil-Qalb	<u>Mhux komuni</u> Arritmija [◊]	
Disturbi Vaskulari	<u>Komuni</u> Pressjoni baxxa	<u>Komuni</u> Embolizmu pulmonari ^{◊,◊} , Pressjoni baxxa
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<u>Komuni</u> ħafna Dispnea [◊] , Sogħla, <u>Komuni</u> Uġiġħ orofaringeali, Disfonija	<u>Komuni</u> Dispnea [◊]
Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni</u> ħafna Uġiġħ addominali [◊] , Dijarea, Stitikezza, Dardir, Rimettar, Dispepsja <u>Komuni</u> Uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, Stomatite, Halq xott	<u>Komuni</u> Uġiġħ addominali [◊] , Dijarea, Stitikezza, Stomatite

Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni</u> ħafna Raxx*, Hakk <u>Komuni</u> Ġilda xotta, Gharaq matul il-lejl, Hmura	<u>Komuni</u> Raxx*, Hakk
Disturbi Muskuloskeletalici u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni</u> ħafna Spażmi tal-muskoli, Uġiġħ fid-dahar, Artralgja <u>Komuni</u> Uġiġħ fl-estremitajiet, Dgħufija fil-muskoli, Uġiġħ muskoloskeletaliku, Majalgja, Uġiġħ fl-ġħonq	<u>Komuni</u> Dgħufija fil-muskoli, Uġiġħ fl-ġħonq
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Hsara akuta tal-kliewi [◊]
Disturbi Generali u Kundizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	<u>Komuni</u> ħafna Deni, Gheja, Astenja, Edima periferika <u>Komuni</u> Telqa, Tkexkix ta' bard	<u>Komuni</u> Gheja, Astenja
Investigazzjonijiet	<u>Komuni</u> ħafna Żieda fl-alanine aminotransferase <u>Komuni</u> Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-Bilirubina fid-Demm	

^ara sejjjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula Algoritmu applikat għal limfoma follikkulari:

Prova Kkontrollata ta' Fazj 3:

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

Prova FL ta' faži 3 b'parti waħda:

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

[◊]Avvenimenti avversi rrapportati bhala serji fi provi kliniči dwar limfoma follikkulari

⁺ Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-medċina

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

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

^{***}Limfopenija tinkludi PT limfopenija u tnaqqis fl-ġħadd tal-limfoċi

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 6. ADRs irrapportati fl-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti trattati b'lenalidomide

Sistema tal-Klassifika tal-Organji / Terminu PREFERUT	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3-4/Frekwenza

Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Mhux magħrufa</u> Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B	<u>Mhux magħrufa</u> Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Specifikati (inkluži cesti u polipi)		<u>Rari</u> Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Mhux magħrufa</u> Emofilija akkwiżita	
Disturbi fis-Sistema Immuni	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika [^] <u>Mhux magħrufa</u> Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu	<u>Rari</u> Reazzjoni anafilattika [^]
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	<u>Komuni</u> Ipertirojdizmu	
Disturbi Respiratorji, Toraciċi u Medjastinali	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja pulmonari	<u>Rari</u> Pressjoni għolja pulmonari <u>Mhux magħrufa</u> Pnewmonite interstizjali
Disturbi Gastrointestinali		<u>Mhux magħrufa</u> Pankreatite, Perforazzjoni gastrointestinali (li tinkludi perforazzjonijiet divertikulari, intestinali u tal-musrana l-kbira) [^]
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Mhux magħrufa</u> Insuffiċjenza akuta tal-fwied [^] , Epatite tossika [^] , Epatite ċitolitika [^] , Epatite kolestatika [^] , Epatite ċitolitika mħallta/kolestatika [^]	<u>Mhux magħrufa</u> Indeboliment akut tal-fwied [^] , Epatite tossika [^]
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda		<u>Mhux komuni</u> Angjoedema <u>Rari</u> Sindrome ta' Stevens-Johnson [^] , Nekrolisi epidermali tossika [^] <u>Mhux magħrufa</u> Vaskulite lewkoċitoklastika, Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi [^]

[^]ara sejjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjoni avversi magħżula

Deskrizzjoni ta' reazzjoni avversi magħżula

Teratogenicità

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

Newtropenia u tromboċitopenija

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

Manteniment b'lenalidomide wara ASCT hu assocjat ma' frekwenza oħla ta' newtropenija ta' grad 4 meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi plaċebo (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' newtropenija li jiżviluppaw mit-trattament li jwasslu għat-twaqqif ta' lenalidomide ġew irappurtati 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 irappurtata fi frekwenzi simili fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi plaċebo 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 assocjat ma' frekwenza oħla ta' tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi plaċebo (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 ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eligibbli għal trapjant li qed jircieu lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

Newtropenija 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. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 kienet irappurtata 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 oħla milli fil-fergħa Rd li magħha jista' jsir paragun (17.2% kontra 9.4%).

Majeloma multipla ddijanjostikata 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba hi assocjata ma' frekwenza aktar baxxa ta' newtropenija ta' grad 4 (8.5% f'Rd u Rd18) meta mqabbla ma' MPT (15%). Newtropenija 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba hi assocjata 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 ddijanjostikata 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba hi assocjata ma' frekwenza oħla ta' newtropenija ta' grad 4 (34.1% f'MPR+R/MPP+p) meta mqabbla ma' MPp+p (7.8%). Kien hemm frekwenza oħla ta' newtropenija bid-deni ta' grad 4 (1.7% f'MPR+R/MPP+p meta mqabbla ma' 0.0% f'MPp+p).

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

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

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla hi marbuta ma' incidenza oħla ta' newtropenija ta' grad 4 (5.1% f'pazjenti trattati b'lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.6% ta' pazjenti trattati bil-plaċebo/dexamethasone). Episodji ta' newtropenija 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).

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f' pazjenti b'majeloma multipla hi marbuta ma' incidenza ogħla 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'sindromi majelodisplastiċi

F' pazjenti b'sindromi majelodisplastiċi, lenalidomide hu assoċjat ma' incidenza ogħla ta' newtropenija ta' grad 3 jew 4 (74.6% f' pazjenti trattati b'lenalidomide meta mqabbel ma' 14.9% f' pazjenti fuq plaċebo fl-istudju ta' fażi 3). Episodji ta' newtropenija bid-deni ta' grad 3 jew 4 kienet osservati fi 2.2% ta' pazjenti trattati b'lenalidomide meta mqabbla ma' 0.0% f' pazjenti fuq plaċebo). Lenalidomide hu assoċjat ma' incidenza ogħla ta' tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 (37% f' pazjenti trattati b'lenalidomide meta mqabbel ma' 1.5% f' pazjenti fuq plaċebo fl-istudju ta' fażi 3).

Pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Pazjenti b'limfoma follikulari

Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' rituximab f' limfoma follikulari hi assoċjata ma' incidenza ogħla ta' newtropenija 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 newtropenija 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, newtropenija 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' incidenza ogħla 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).

Tromboembolizmu venuž

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, sindromi majelodisplastiċi u limfoma taċ-ċelluli mantle ikkurati b'lenalidomide mogħti waħdu (ara sejjjoni 4.5). L-ghoti fl-istess hin ta' sustanzi eritropojetiċi jew storja medika ta' DVT, jistgħu wkoll iżidu r-riskju trombotiku f'dawn il-pazjenti.

Infart mijokardijaku

Infart mijokardijaku kien irappurtat f' pazjenti li kienet qed jirċievu lenalidomide, partikolarmen f' pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju.

Disturbi emorraqiċi

Disturbi emorraqiċi huma elenkti taħt diversi klassijiet tal-organi tas-sistema: Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika; disturbi fis-sistema nervuža (emorraqija intrakranjali); disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali (tinfaragħ); disturbi gastrointestinali (emorraqija ġingivali, emorraqija tal-murliti, emorraqija tar-rektum, disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja (ematurja); koriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura (kontużjoni) u disturbi vaskulari (ekkimoži).

Reazzjonijiet allergiċi u reazzjonijiet severi tal-ġilda

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

Tieni tumuri malinni primarji

Fi provi kliniči f'pazjenti b'majeloma li fil-passat kienu ikkurati b'lenalidomide/dexamethasone imqabbla mal-kontrolli, fil-parti l-kbira jikkonsistu f'kancers tač-ċelluli bażali jew tač-ċelluli skwamuži tal-ġilda.

Lewkimja majeloje akuta

Majeloma multipla

Kažijiet ta' AML ġew osservati fi provi kliniči 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 kliniči 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.

Sindromi majelodisplastiċi

Varjabbi fil-linjal baži li jinkludu ċitogenetici kumplessi huma assoċjati ma' progressjoni għal AML f'individwi li huma dipendenti fuq it-trasfużjoni u li għandhom anormalità ta' Del (5q) (ara sezzjoni 4.4). Ir-riskju kumulattiv stmat ta' progressjoni ta' sentejn għal AML kien ta' 13.8% f'pazjenti b'anormalità iżolata Del (5q) meta mqabbla ma' 17.3% għal pazjenti b'anormalità Del (5q) u anormalità ċitogenetika waħda addizzjonali u 38.6% f'pazjenti b'karjotip kumpless.

F'analizi post-hoc ta' prova klinika ta' lenalidomide f'sindromi majelodisplastiċi, ir-rata ta' progressjoni ta' sentejn għal AML kienet ta' 27.5% f'pazjenti b'pożittività IHC-p53 u 3.6% f'pazjenti b'negattività IHC-p53 ($p = 0.0038$). Fil-pazjenti b'pożittività IHC-p53, rata iktar baxxa ta' progressjoni għal AML għiet osservata fost pazjenti li kisbu rispons ta' indipendenza mit-trasfużjoni (TI) (11.1%) meta mqabbla ma' individwi li ma rrisondex (34.8%).

Disturbi fil-fwied

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

Rabdomijoloži

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

Disturbi tat-tirojde

Kažijiet ta' ipotirojdiżmu u kažijiet ta' ipertirojdiżmu kienu rrappurtati (ara sezzjoni 4.4 Disturbi tat-tirojde).

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

Fi studju MCL-002, madwar 10% tal-pazjenti kkurati b'lenalidomide, kellhom TFR meta mqabbla ma' 0% fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Il-maġġoranza tal-avvenimenti seħħew f'ċiklu 1, kollha ġew evalwati bħala li kienu relatati mal-kura, u l-maġġoranza tar-rapporti kienu ta' Grad 1 jew 2.

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

Fl-istudju NHL-007, TFR ġie rrappurtat f'19/146 (13.0%) tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab kontra 1/148 (0.7%) ta' pazjenti fil-parti tal-istudju bi plaċebo/rituximab. Il-biċċa l-kbira ta' TFRs (18 minn 19) irrapportati 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 kelliu avveniment ta' TFR ta' Grad 3 kontra l-ebda pazjent fil-parti tal-istudju bi plaċebo/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 seħħi 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 plaċebo/rituximab; l-ebda wieħed mill-pazjenti ma kelliu avveniment ta' Grad 3 jew 4. TLS seħħi 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 kelli 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 suspectati

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

4.9 Doža eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza spċċifika fl-immaniġġjar ta' doža eċċessiva ta' lenalidomide fil-pazjenti, ghalkemm fl-istudji dwar il-medda tad-doža, xi pazjenti kienu esposti sa 150 mg, u fi studji dwar doži waħidhom, xi pazjenti kienu esposti għal doža sa 400 mg. It-tossicità li tillimita d-doža f'dawn l-istudji kienet essenzjalment ematologika. F'każ ta' doža eċċessiva, kura ta' appogġi hi rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti oħrajin, 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 ematopojetiči, lenalidomide billi jinrabat ma' cereblon jirrekluta proteini substrati Aiolos u Ikaros, fatturi traskrizzjonali limfojdi, u dan iwassal ghall-ubikwitinazzjoni u d-degradazzjoni sussegwenti tagħhom li tirriżulta f'effetti citossici u immunomodulatorji diretti.

B'mod spċċifiku, lenalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni u jżid l-apotożi ta' certi ċelluli ematopojetiči 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 Qattieħ Naturali (Natural Killer, NK) u jżid in-numru ta' ċelluli NK, T u NK T. F'MDS Del (5q), lenalidomide jinibixxi b'mod selettiv il-klonu anormali billi jżid l-apotożi ta' ċelluli b'Del (5q).

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

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' lenalidomide jinkludi wkoll attivitajiet addizzjonali bħal projektyiet antiangjōgeniċi u proeritropojetiči. Lenalidomide jinibixxi l-anġjōgenesi billi jibblokk l-migrazzjoni u l-adeż-żoni taċ-ċelluli endoteliali u l-formazzjoni ta' arterji u vini ta' daqs mikro, iżid il-produzzjoni ta' emoglobin fetali minn ċelluli staminali ematopojetiči CD34+, u jinibixxi l-produzzjoni ta' citokini proinfjammatorji (pereżempju, TNF-α u IL-6) minn monoċċiti.

Effikaċċja klinika u sigurtà

L-effikaċċja u s-sigurtà ta' lenalidomide ġew evalwati f'sitt studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla ddjianostikata ghall-ewwel darba, żewġ studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla li tirkadi/refrattarja, studju wieħed ta' fażi 3 u studju wieħed ta' fażi 2 dwar sindromi majelodisplastiċi, u studju wieħed ta' fażi 2 dwar limfoma taċ-ċelluli mantle u studju wieħed ta' fażi 3 u studju wieħed ta' fażi 3b f'iNHL, kif deskrift hawn taħt.

Majeloma multipla ddijanjostikata ghall-ewwel darba

Manteniment b'lenalidomide f'pazjenti li kellhom ASCT

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

CALGB 100104

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

Fi żmien 90-100 jum wara ASCT, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew manteniment b'lenalidomide jew bi plaċebo. Id-doża ta' manteniment kienet ta' 10 mg darba kuljum f'jiem 1-28 ta' čikli 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 tkompli sal-progressjoni tal-marda.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (progression free survival, PFS) mill-ghażla b'mod każwali sad-data tal-progressjoni jew mewt, liema minnhom seħħet l-ewwel; l-istudju ma kienx intenzjonat għall-punt aħħari tas-sopravivenza globali. B'kollo, 460 pazjent intgħażlu b'mod każwali: 213-il pazjent għal lenalidomide u 229 pazjent għall-plaċebo. Il-karatteristiċi demografici u dawk assoċjati mal-marda kienu bbilancjati fiz-żewġ partijiet tal-istudju.

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

Ir-riżultati ta' PFS fl-unblinding, wara analiżi interim pppjanata minn qabel, bl-użu tad-data tal-għeluq tas-17 Diċembru, 2009 (15.5 xhur ta' segwit) 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 xahar (95% CI 16.2, 25.6) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo.

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'Tabu 7.

Tabu 7. Sommarju tad-data globali dwar l-effikaċja

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

CI = intervall ta' kunsidenza; HR = proporzjon ta' periklu; max = massimu; min = minimu; NE = ma tistax issir stima; OS = sopravivenza

globali; PFS = sopravivenza minghajr progressjoni;

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

^bIl-95% CI madwar il-medjan.

^cIbbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonal ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.

^dIl-valor 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.

^ePunt tat-tmiem esploratorju (PFS2). Lenalidomide ricevut minn individwi fil-parti tal-istudju dwar plačebo, li qalbu qabel PD meta sar l-unblinding tal-istudju, ma għix ikkunsidrat bhala terapija sekondarja.

^fSegwitu medjan wara ASCT ghall-individwi kollha li baqgħu hajjin.

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

IFM 2005-02

Pazjenti li kellhom < 65 sena meta saret id-dijanjosi u kellhom ASCT u li kisbu mill-inqas respons ta' marda stabbli fil-ħin tal-irkupru ematoloġiku kienu eligibbli. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lenalidomide jew kura ta' manteniment bi plačebo (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' tossiċċità li tillimita d-doża) wara 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni b'lenalidomide (25 mg/jum, jiem 1-21 ta' ċiklu ta' 28 jum). Il-kura kellha titkompla sal-progressjoni tal-marda.

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

L-istudju kien *unblinded* fuq ir-rakkmandazzjoniċi tal-kumitat tal-monitoraġġ tad-data wara li nqabeż il-limitu għal analiżi interim ippjanata minn qabel ta' PFS. Wara l-*unblinding*, pazjenti li kienu qed jirċievu plačebo ma nqalbux għal terapija b'lenalidomide qabel ma seħħet il-progressjoni tal-marda. Il-parti tal-istudju dwar lenalidomide ma tkomplietx, 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 ppjanata minn qabel, bl-użu tad-data tal-gheluq tas-7 ta' Lulju, 2010 (31.4 xhur ta' segwit), 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-plačebo.

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

Il-PFS aġġornata, bl-użu tad-data tal-gheluq tal-1 Frar, 2016, (96.7 xhur ta' segwit) ikompli juri vantaġġi 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-plačebo. Għall-PFS2, l-HR osservata kienet ta' 0.80 (95% CI 0.66, 0.98; $p = 0.026$) għal lenalidomide kontra l-plačebo. 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-plačebo. Għall-OS, l-HR osservata kienet ta' 0.90: (95% CI 0.72, 1.13; $p = 0.355$) għal lenalidomide kontra l-plačebo. 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-plačebo.

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

L-istudju SWOG S0777 evalwa ž-żieda ta' bortezomib ma' baži 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 eligibbli għal trapjant jew li huma eligibbli għal trapjant bl-ebda pjan li jitwettaq immedjata.

Il-pazjenti fil-fergħa ta' lenalidomide, bortezomib u dexamethasone (RVd) irċivew lenalidomide 25 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1-14, bortezomib 1.3 mg/m² ġol-vini f'jiem 1, 4, 8, u 11, u dexamethasone 20 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, u 12 ta' ċikli ripetuti ta' 21 jum sa tmien ċikli ta' 21 jum (24

ġimgħa). Il-pazjenti fil-fergħa ta' lenalidomide u dexamethasone (Rd) irċivew 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' čikli ripetuti ta' 28 jum sa sitt čikli ta' 28 jum (24 ġimgħa). Il-pazjenti fiż-żewġ ferghat hadu 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' čikli 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'kollo, 523 pazjent ġew irregistrati 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-karakteristiċi fil-linja bazi 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-ġħeluq 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 irrisspettivament mill-eligibilità għat-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Ir-riżultati għall-istudju, bl-użu tad-data tal-ġħeluq tal-01 ta' Dicembru, 2016, fejn il-medjan taż-żmien ta' segwitu għall-individwi kollha li baqgħu hajjin kien ta' 69.0 xahar, huma ppreżentati f'Tabu 8. Il-benefiċċju li jiffavorixxi Rvd kien osservat irrisspettivament mill-eligibilità għat-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Tabu 8. Sommarju tad-data tal-effikaċja globali

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

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

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

^bTwo-sided 95% CI madwar iż-żmien medjan.

^cIbbażat fuq il-mudell mhux stratifikat ta' perikli proporzjonal ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-fergħat tal-kura (RVd:Rd).

^dIl-valur p' hu bbażat fuq log-rank test mhux stratifikat.

^eIs-segwitu medjan kien ikkalkulat mid-data tal-ġħażla b'mod każwali.

Data sa meta nġabret id-data = 01 ta' Diċi 2016.

Ir-riżultati aġġornati tal-OS, bl-użu tad-data sa meta nġabret id-data tal-01 ta' Mejju 2018 (segwitu medjan ta' 84.2 xhur għal individwi li baqgħu hajjin) 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 hajjin 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 ġiet evalwata fi studju ta' faži 3, multiċentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, miftuh, 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 jsirilhom 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 čiklu ta' 28 jum [72 ġimgħa, il-parti tal-istudju dwar Rd18]) ma' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) għal massimu ta' tħalli-čiklu ta' 42 jum (72 ġimgħa). Il-pazjenti ntgħaż lu b'mod każwali (1:1:1) għal 1 mit-3 partijiet tal-istudju dwar il-kura. Il-pazjenti gew 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' čikli ta' 28 jum skont il-parti tal-istudju tal-protokoll. Dexamethasone 40 mg ġie ddożat darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull čiklu ta' 28 jum. Id-doża tal-bidu u l-kors għal Rd u Rd18 ġew aġġustati skont l-età u l-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li kellhom $>$ 75 sena rċivew doża ta' dexamethasone 20 mg darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull čiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti kollha rċivew antikoagulazzjoni profilattika (eparina b'piż molekulari baxx, warfarina, eparina, doża baxxa ta' aspirina) matul l-istudju.

Ir-riżultat aħħari tal-effiċċiјa primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollo, 1,623 pazjent gew irregjistrati 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-linjal bażi relatati mal-marda tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet tal-istudju kollha. B'mod ġenerali, individwi fl-istudju kellhom marda fi stat avvanzat: mill-popolazzjoni totali fl-istudju, 41% kellhom ISS fi stadju III, 9% kellhom insuffiċjenza severa tal-kliewi (tnejhha tal-krejatinina [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-ġħeluq 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'Tabbera 9.

Tabbera 9. Sommarju tad-data globali dwar l-effiċċiјa

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS evalwat mill-Investigatur (xhur)			
Medjan ^a żmien PFS, xhur (95% CI) ^b	26.0 (20.7, 29.7)	21.0 (19.7, 22.4)	21.9 (19.8, 23.9)
HR [95% CI] ^c ; valur p ^d			
Rd vs MPT	0.69 (0.59, 0.80); < 0.001		
Rd vs Rd18	0.71 (0.61, 0.83); < 0.001		
Rd18 vs MPT	0.99 (0.86, 1.14); 0.866		
PFS2^e (xhur)			
Medjan ^a żmien PFS2, xhur (95% CI) ^b	42.9 (38.1, 47.4)	40.0 (36.2, 44.2)	35.0 (30.4, 37.8)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.74 (0.63, 0.86); < 0.001		
Rd vs Rd18	0.92 (0.78, 1.08); 0.316		
Rd18 vs MPT	0.80 (0.69, 0.93); 0.004		
Sopravivenza globali (xhur)			
Medjan ^a żmien OS, xhur (95% CI) ^b	58.9 (56.0, NE)	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.75 (0.62, 0.90); 0.002		
Rd vs Rd18	0.91 (0.75, 1.09); 0.305		
Rd18 vs MPT	0.83 (0.69, 0.99); 0.034		
Segwitu (xhur)			
Medjan ^f (min, max): il-pazjenti kollha	40.8 (0.0, 65.9)	40.1 (0.4, 65.7)	38.7 (0.0, 64.2)
Rispons għal majeloma^g n (%)			
CR	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
VGPR	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)

PR	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
Rispons totali: CR, VGPR, jew PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)
Tul tar-rispons (xhur)^h			
Medjan ^a (95% CI) ^b	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' kufidenza; CR = respons shih; d = doza baxxa ta' dexamethasone; HR = proporzjoni 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 minghajr progressjoni;

PR = respons parzjali; R = lenalidomide; Rd = Rd moghti sad-dokumentazzjoni ta' marda progressiva; Rd18 = Rd moghti għal ≤ 18 -il ċiklu; SE = żball standard; T = thalidomide; VGPR = respons parzjali tajjeb hafna; vs = kontra.

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

^bIl-95% CI madwar il-medjan.

^cIbbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonal ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.

^dIl-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.

^ePunt aħħari esploratorju (PFS2)

^fIl-medjan hu l-istatistika univarjata minghajr aġġustament għaċ-ċensura.

^gL-ahjar evalwazzjoni ta' respons aġġudikat matul il-faži ta' kura tal-studju (ghad-definizzjoni jiet ta' kull kategorija ta' respons, Data tal-gheluq għad-data = 24 ta' Mejju, 2013).

^hData nqagħtet 24 ta' Mejju, 2013

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide ġew evalwati fi studju ta' faži 3, multiċentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi 3 partijiet (MM-015), ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar u kellhom krejatinina 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-riżultat aħħari tal-effikaċja primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollo, 459 pazjent ġew ir-registrati 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-karatteristici tad-demografika u tal-linja bażi assoċjata ma' mard tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet kollha tal-istudju; b'mod sinifikanti, madwar 50% tal-pazjenti irregistratori f'kull parti tal-istudju kellhom il-karatteristici li ġejjin; ISS ta' Faži III, u tneħhiha tal-krejatinina ta' < 60 mL/min. Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena fil-parti tal-istudju dwar MPR+R u MPR+p, u 72 sena fil-parti tal-istudju dwar MPp+p.

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

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

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
PFS evalwata mill-Investigatur (xhur)			
Medjan ^a żmien PFS, xhur (95% CI)	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.37 (0.27, 0.50); < 0.001		

MPR+R vs MPR+p	0.47 (0.35, 0.65); < 0.001		
MPR+p vs MPp +p	0.78 (0.60, 1.01); 0.059		
PFS2 (xhur) ^a			
Medjan ^a žmien PFS2, xhur (95% CI)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.70 (0.54, 0.92); 0.009		
MPR+R vs MPR+p	0.77 (0.59, 1.02); 0.065		
MPR+p vs MPp +p	0.92 (0.71, 1.19); 0.051		
Sopravivenza globali (xhur)			
Medjan ^a žmien 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 ghal 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 Stabblu (SD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
Rispons Ma Setax Jiġi Evalwat (NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
Tul ta' Rispons Evalwat mill-Investigatur (CR+PR) - (xhur)			
Medjan ^a (95% CI)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI = intervall ta' kufidenza; CR = rispons shih; HR = Proporzjoni ta' Periklu; M = melphalan; NE = mhux estimabbli; OS = sopravivenza globali; p = plaċebo; P = prednisone; PD = marda progressiva; PR = rispons parzjali; R = lenalidomide; SD = marda stabblu; VGPR = rispons parzjali tajjeb hafna.

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

^b PFS2 (punt ahhari esploratorju) ġie definit ghall-pazjenti kollha (ITT) bħala ż-žmien mill-għażla b'mod każwali sal-bidu tat-3et linja ta' terapija kontra l-majeloma (AMT) jew mewt ghall-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali

Studju ta' rapport għal majeloma multipla ddijanostikata ghall-ewwel darba

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

F'analizi post-hoc, ġiet osservata mortalità iktar baxxa fil-parti tal-istudju fejn il-pazjenti ngħataw lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, 6.8% (15/220), meta mqabbla mal-parti tal-istudju fejn il-pazjenti ngħataw lenalidomide/doża standard ta' dexamethasone, 19.3% (43/223), fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'majeloma multipla ddijanostikata ghall-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-ingas terapija waħda fil-passat

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

Fiż-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 ciklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/dexamethasone (plaċebo/dex) ħadu kapsula 1 tal-plaċebo f'jiem 1 sa 28 f'kull ciklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fiż-żewġ grupperi 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 ciklu ta' 28 jum għall-ewwel 4 cikli tat-terapija. Id-doża ta' dexamethasone tnaqqset għal 40 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4 f'kull ciklu ta' 28 jum wara l-ewwel 4 cikli tat-terapija. Fiż-żewġ studji, il-kura kellha tkompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Fiż-żewġ studji, aġġustamenti tad- doża kien permessi, ibbażati fuq ir-riżultati kliniči u tal-laboratorju.

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

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

L-analiżi interim ippjanata minn qabel taż-żewġ studji wrew li len/dex kien superjuri b'mod statistikament sinifikanti ($p < 0.00001$) meta mqabbel ma' dexamethasone waħdu, għar-riżultat aħħari ta' l-effikaċja primarja, TTP (il-medjan tat-tul ta' segwitu kien ta' 98.0 ġimgħa). Ir-rati ta' respons shiħ u respons totali fil-parti ta' l-istudju ta' len/dex kien wkoll oħla b'mod sinifikanti mill-parti ta' l-istudju ta' plaċebo/dex fiż-żewġ studji. Ir-riżultati ta' dawn l-analiżi sussegwentement wasslu għal *unblinding* fiż-żewġ studji, biex jagħmilha possibbli li l-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/dex li jirċievu l-kura bil-kombinazzjoni b'len/dex.

Twettqet analiżi estiżha dwar l-effikaċja tas-segwitu b'segwitu medjan ta' 130.7 ġimgħat. Tabella 11 turi fil-qosor ir-riżultati tal-analiżi dwar l-effikaċja ta' segwitu – studji miġbura MM-009 u MM-010.

F'din l-analiżi ta' segwitu estiżha tal-istudji miġbura, it-TTP medjan kien ta' 60.1 ġimgħat (95% CI: 44.3, 73.1) f'pazjenti kkurati b'len/dex ($N = 353$) kontra 20.1 ġimgħat (95% CI: 17.7, 20.3) f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dex ($N = 351$). Il-medjan ta' sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 48.1 ġimgħat (95% CI: 36.4, 62.1) f'pazjenti kkurati b'len/dex kontra 20.0 ġimgħa (95% CI: 16.1, 20.1) f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dex. Il-medjan tat-tul ta' żmien tal-kura kien ta' 44.0 ġimgħa (minimu: 0.1, massimu: 254.9) għal len/dex u 23.1 ġimgħat (minimu: 0.3, massimu: 238.1) għal plaċebo/dex. Ir-rati ta' respons shiħ (CR), respons parzjali (PR) u respons totali (CR+PR) fil-parti ta' l-istudju ta' len/dex jibqgħu oħla b'mod sinifikanti minn dawk fil-parti ta' l-istudju ta' plaċebo/dex fiż-żewġ studji. Il-medjan tas-sopravivenza totali fl-analiżi ta' segwitu estiżha tal-istudji miġbura hi ta' 164.3 ġimgħat (95% CI: 145.1, 192.6) f'pazjenti kkurati b'len/dex kontra 136.4 ġimgħat (95% CI: 113.1, 161.7) f'pazjenti kkurati bil-plaċebo/dex. Minkejja l-fatt li 170 minn 351 pazjent li kien magħażu b'mod każwali għall-plaċebo/dex, irċievew lenalidomide wara l-progressjoni tal-marda jew wara li l-istudji kien unblinded, l-analiżi miġbura ta' sopravivenza totali wriet vantaggħi tas-

sopravivenza li kien statistikament sinifikanti għal len/dex meta mqabbel mal-kura bil-plaċebo/dex (HR = 0.833, 95% CI = [0.687, 1.009], p = 0.045).

Tabella 11. 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, rispettivaw)

Riżultat Ahħari	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Żmien ghall-avveniment			HR [95% CI], valur p^a
Żmien sal-progressjoni Medjan [95% CI], ġimġħat	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], ġimġħat	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], ġimġħat Rata ta' sopravivenza totali wara sena	164.3 [145.1, 192.6] 82%	136.4 [113.1, 161.7] 75%	0.833 [0.687, 1.009], p = 0.045
Rata ta' respons			Proporżjon tal-odds [95% CI], valur p^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

^a: Two-tailed log rank test li qabbel il-kurvi ta' sopravivenza bejn il-gruppi ta' kura.

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

Sindromi majelodisplastiċi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide gew evalwati f'pazjenti b'anemija li tiddependi fuq it-trasfużjoni minħabba sindromi majelodisplastiċi b'riskju baxx jew intermedju-1 assoċjati ma' anomalitāt ċitoġenika ta' thassir ta' 5q, bi jew mingħajr anormalitajiet ċitoġeniċi addizzjonali, f'żewġ studji ewlenin: studju ta' faži 3, multiċentru, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, li kien fih 3 partijiet, dwar żewġ doži orali ta' lenalidomide (10 mg u 5 mg) kontra plaċebo (MDS-004); u studju ta' faži 2, multiċentru, li kien fih parti waħda, open label dwar lenalidomide (10 mg) (MDS-003).

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

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

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

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

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

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

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

* Il-maġġoranza ta' pazjenti fuq plaċebo waqqfu l-kura double-blind minhabba nuqqas ta' effikaċja wara 16-il ġimgha ta' kura qabel ma dahlu fil-faži open label

[#] Assoċjat ma' żieda fl-Hgb ta' ≥ 1 g/dL

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

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

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

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

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

Proporzjon kbir ta' individwi li rregistraw f'MDS-003 (72.9%) u MDS-004 (52.7%) irċivew medicini li jistimulaw l-erythropoiesis fil-passat.

Limfoma taċ-ċelluli mantle

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

Pazjenti li kellhom mill-inqas 18-il sena b'limfoma taċ-ċelluli mantle li kienet ippruvata b'mod istologiku u mard li seta jitkejjel permezz ta' CT, ġew irregistrali. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċivew kura adegwata fil-passat b'mill-inqas kors wieħed fil-passat ta' kimoterapija kombinata. Barra minn hekk, il-pazjenti kellhom ikunu inelgħibbli għal kimoterapija intensiva u/jew trapjant fil-ħin tal-

inklużjoni fl-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal lenalidomide jew ghall-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Il-kura magħżula mill-investigatur intgħaż-żebi qabel l-għażla b'mod każwali u kienet tikkonsisti f'monoterapija jew bi chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine, jew b'gemcitabine.

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

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

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

Ir-riżultati tal-effikaċċja għall-popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Kkurata (ITT) ġew evalwati mill-Kumitat ta' Revizjoni Indipendent (Independent Review Committee, IRC), u huma pprezentati fit-Tabella 13 hawn taħt.

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

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

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

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

^b Il-medda għejt ikkalkulata bhala 95% Cls madwar iż-żmien medjan ta' sopravivenza.

^c Il-medja u l-medjan huma l-istatistiki univarjati mingħajr aġġustament għaċċ-ċensura.

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

^e It-test sekwenzjali kien ibbażat fuq medja ppiżjata ta' statistika ta' log-rank test bl-użu tal-log-rank test mhux stratifikat għaż-żieda fid-daqqs tal-kampjun u l-log-rank test mhux stratifikat tal-analizi primaria. Il-piżżejjiet huma bbażati fuq avvenimenti osservati fiż-żmien li fih saret it-tielet laqqha tad-DMC u bbażati fuq id-differenza bejn l-avvenimenti osservati u dawk mistennija meta saret l-analizi primaria. L-HR sekwenzjali assoċċjat u l-95% CI korrispondenti huma pprezentati.

Fi studju MCL-002 fil-popolazzjoni ITT, kien hemm żieda globali apparenti fl-imwiet fi żmien 20

ġimġha fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide 22/170 (13%) kontra 6/84 (7%) fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. F'pazjenti li kellhom ammont għoli ta' tumur, il-figuri korrispondenti kienu 16/81 (20%) u 2/28 (7%) (ara sezzjoni 4.4).

Linfoma follikulari

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

Lenalidomide ingħata mill-ħalq 20 mg darba kuljum għall-ewwel 21 jum ta' čikli ripetuti ta' 28 jum għal 12-il čiklu jew sa ma seħħet tossicità inaccettabbi. Id-doża ta' rituximab kienet 375 mg/m^2 kull ġimġha f'Čiklu 1 (Jiem 1, 8, 15, 22) u f'Jum 1 ta' kull čiklu ta' 28 jum minn čikli 2 sa 5. Il-kalkoli kollha tad-doza fuq PFS bħala r-riżultat aħħari primarju, kif ivvalutat mill-IRC bl-użu tal-kriterji tal-2007 tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali (IWG) iżda mingħajji tomografija ta' emissionijiet ta' pozitroni (positron emission tomography, PET).

Il-karatteristiċi demografiċi u dawk tal-linjal baži relatati mal-marda kienu simili fiż-2 grupperi ta' kura.

L-objettiv 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 mingħajji tomografija ta' emissionijiet ta' pozitroni (positron emission tomography, PET).

L-objettivi sekondarji tal-istudju kienu biex titqabbel is-sigurtà ta' lenalidomide kkombinat ma' rituximab kontra rituximab flimkien ma' plaċebo. Objettivi 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'segwit medjan ta' 28.3 xhur, l-istudju laħaq il-punt aħħari primarju tal-PFS tiegħi bi proporzjon ta' periklu (HR) (95% intervall ta' kufidenza [CI]) ta' 0.45 (0.33, 0.61) valur-p < 0.0001. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-pooplazzjoni tal-limfoma follikulari huma pprezentati fit-Tabella 14.

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

	FL (N = 295)	
	Lenalidomide u Rituximab (N = 147)	Plaċebo u Rituximab (N = 148)
Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) (Regoli ta' Ċensura tal-EMA)		
PFS medjan ^a (95% CI) (xhur)	39.4 (25.1, NE)	13.8 (11.2, 16.0)
HR [95% CI]		0.40 (0.29, 0.55) ^b
valur-p		< 0.0001 ^c

	FL (N = 295)	
	Lenalidomide u Rituximab (N = 147)	Plaċebo u Rituximab (N = 148)
Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) (Regoli ta' Ċensura tal-EMA)		
Ir-Rispons ghall-objettivi^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI^f	118 (80.3) (72.9, 86.4)	82 (55.4) (47.0, 63.6)
Ir-Rispons komplet^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI^f	51 (34.7) (27.0, 43.0)	29 (19.6) (13.5, 26.9)
Tul tar-rispons^d (medjan) (xhur) 95% CI^a	36.6 (24.9, NE)	15.5 (11.2, 25.0)
Sopravivenza Globali^{d,e} (OS)		
Ir-Rata OS wara 5 snin, n (%) 95% CI	126 (85.9) (78.6, 90.9)	114 (77.0) (68.9, 83.3)
HR [95% CI]	0.49 (0.28, 0.85) ^b	
Segwitu		
Tul ta' żmien medjan ta' segwitu (minimu, massimu) (xhur)	67.81 (0.5, 89.3)	65.72 (0.6, 90.9)

^a Stima tal-medjan minn analizi Kaplan-Meier

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

^c Valur-p mit-test log-rank

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

^e B'follow up medjan ta' 66.14 xhur, kien hemm 19-il mewta fil-Grupp R² u 38 mewta fil-Grupp ta' Kontroll.

^f Intervall ta' kunfidenza eżatt għal distribuzzjoni binomjali.

Linfoma 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 istologikament (Grad 1, 2, 3a jew MZL), kif ivvalutata mill-investigatur jew il-patologista lokali, ġew irreggistrati fil-perjodu iniżjali tal-kura bi 12-il čiklu ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab. Individwi li kisbu CR/CRu, PR, jew SD sal-aħħar tal-perjodu tal-kura ta' induzzjoni kienu magħżula b'mod każwali biex jidħlu fil-perjodu tal-kura ta' manutenzjoni. L-individwi kollha rreggistrati kienu gew 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 gie mogħti f'Jiem 1-21 ta' čikli ripetuti ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il čiklu jew sakemm isseħħ tossicità li mhix aċċettabbli, jew l-irtirar tal-kunsens jew progressjoni tal-marda. Id-doža ta' rituximab kienet 375 mg/m² kull ġimgħa f'Čiklu 1 (Jiem 1, 8, 15, u 22) u f'Jum 1 ta' čiklu iva u ieħor le ta' 28 jum (čikli 3, 5, 7, 9, u 11) sa massimu ta' 12-il čiklu ta' kura. Il-kalkoli kollha tad-doža 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-effikaċċa huma bbażati fuq ORR skont l-ahjar rispons bħala r-riżultat aħħari primarju, bl-użu ta' modifika tal-Kriterji tar-Rispons tal-1999 tal-Grupp ta' Hidma

Internazzjonalni (IWGRC). L-objettiv sekondarju kien biex jiġu evalwati parametri oħra tal-effikaċja, bħal DoR.

Tabella 15: Sommarju tad-data globali tal-effikaċja (Il-Perjodu tal-Kura ta' Induzzjoni) - Studju CC-5013-NHL-008

	L-Individwi Kollha			Individwi b'FL		
	Total N=187 ^a	Refrattarji għal Rituximab: Iva N=77	Refrattarji għal Rituximab: Le N=110	Total N=148	Refrattarji għal Rituximab: Iva N=60	Refrattarji għal Rituximab: Le N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67.9)	45 (58.4)	82 (75.2)	104 (70.3)	35 (58.3)	69 (79.3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42.2)	27 (35.1)	52 (47.7)	62 (41.9)	20 (33.3)	42 (48.3)
Numru ta' Individwi b'Rispons	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% ta' Individwi b'DoR ^b ≥ 6 xħur (95% CI) ^c	93.0 (85.1, 96.8)	90.4 (73.0, 96.8)	94.5 (83.9, 98.2)	94.3 (85.5, 97.9)	96.0 (74.8, 99.4)	93.5 (81.0, 97.9)
% ta' Individwi b'DoR ^b ≥ 12-il xahar (95% CI) ^c	79.1 (67.4, 87.0)	73.3 (51.2, 86.6)	82.4 (67.5, 90.9)	79.5 (65.5, 88.3)	73.9 (43.0, 89.8)	81.7 (64.8, 91.0)

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

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

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

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

Noti: L-analiżi titwettaq biss f'individwi li kisbu PR jew ahjar wara d-data tal-ewwel doža 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 riispondew.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini (EMA) tat-eżenżjoni marbuta ma' prodott speċifiku ghall-prodott medicinali ta' referenza li fih lenalidomide li tapplika għal kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika ghall-kundizzjonijiet ta' neoplażmi ta' celluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Lenalidomide jiġi assorbit malajr wara l-ghoti mill-ħalq f'voluntiera b'saħħithom, f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plažma li jseħħu bejn nofs siegħa u sagħtejn wara d- doža. Fil-pazjenti, kif ukoll f'voluntiera b'saħħithom, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) u ż-żona taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (area under the concentration time curve - AUC) jiżdiedu proporzjonalment

ma' žiedet fid-doža. Dožagg multiplu ma jikkawżax akkumulazzjoni notevoli tal-prodott medicinali. Fil-plażma, l-espozizzjonijiet tal-*enantiomers* S- u R- ta' lenalidomide huma madwar 56% u 44%, rispettivament.

L-ghoti flimkien ma' ikla b'ammont għoli ta' xaham u ammont għoli ta' kaloriji f'voluntiera b'saħħithom inaqqs il-grad ta' assorbiment, li jirriżulta fi tnaqqis ta' madwar 20% fiż-żona taħt il-kurva konċentrazzjoni-hin (AUC) u tnaqqis ta' 50% tas-Cmax fil-plażma. Madankollu, fil-provi ewlenin ta' regiżazzjoni f' pazjenti b'majeloma multipla u sindromi majelodisplastiċi fejn l-effikaċja u s-sigurtà gew stabbiliti għal lenalidomide, il-prodott medicinali ngħataf mingħajr ma ngħata kas tat-tieħid tal-ikel. Għalhekk, lenalidomide jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

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

Distribuzzjoni

In vitro, it-twaħħil ta' (¹⁴C)-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-doža) wara l-ghoti ta' 25 mg/kuljum, u l-prodott medicinali 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-metabolizmu uman *in vitro* jindikaw li lenalidomide ma jkunx metabolizzat mill-enzimi ta' citokrom P450 li tissuġġerixxi li l-ghoti ta' lenalidomide ma' prodotti medicinali li jinibixxu l-enzimi ta' citokrom P450 x'aktarx li mhux se tirriżulta f'interazzjonijiet metabolici tal-prodott medicinali 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 muwiex substrat tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein), transportaturi ta' proteina reżistenti kontra ħafna medicini (MRP) MRP1, MRP2, jew MRP3, trasportaturi tal-anjoni organici (OAT) OAT1 u OAT3, polypeptide tat-trasport ta' anjoni organici 1B1 (OATP1B1), trasportaturi ta' katjoni organici (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-maġgoranza ta' lenalidomide jiġi eliminat b'eliminazzjoni urinarja. Il-kontribut tal-eliminazzjoni renali għat-tnejħha totali f'pazjenti b'funzjoni renali normali kienet ta' 90%, b'4% ta' lenalidomide li jitnejha fl-ippurgar.

Lenalidomide ma tantx jiġi mmetabolizzat għax 82% tad-doža titnejha mill-ġisem mal-awrina bħala medicina mhux mibdula. Hydroxy-lenalidomide u N-acetyl-lenalidomide jirrappreżentaw 4.59% u 1.83% tad-doža mnejħiha, rispettivament. It-tnejħha ta' lenalidomide mill-kliewi taqbeż ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari u għalhekk hi mill-inqas imnixxija b'mod attiv sa' ċertu punt.

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

Anzjani

Ma saru l-ebda studji kliniči 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. Minħabba 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 minħabba kundizzjonijiet mhux malinni. F'dan l-istudu, intużaw żewġ metodi biex jikklassifikaw il-funzjoni tal-kliewi: it-tneħħija tal-krejatinina fl-awrina mkejla fuq perjodu ta' 24 sieħha u t-tneħħija tal-krejatinina stmatu 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 ždiedet 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-ahħar, 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 židiet minn madwar 3.5 sīgħat f'pazjenti bi tneħħija tal-krejatinina ta' > 50 mL/min sa iktar minn 9 sīgħat f'pazjenti b'funzjoni mnaqqsa renali ta' < 50 mL/min. Madankollu, l-indeboliment renali ma bidilx l-assorbiment orali ta' lenalidomide. Is-C_{max} kienet simili bejn pazjenti f'saħħithom u pazjenti b'indeboliment renali. Madwar 30% tal-prodott mediciċinali fil-ġisem tneħħha matul sessjoni waħda ta' dijalizi li damet 4 sīgħat. Aġġustamenti 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 ħafif tal-fwied (N = 16, bilirubina totali ta' >1 sa $\leq 1.5 \times$ ULN jew AST > ULN) u tindika li indeboliment ħafif 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 oħra

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

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

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

Diversi effetti vixxerali (tibdil fil-kulur, *foci* ċhomor f'organi differenti, massa żgħira bla kulur fuq il-valv atrijo-ventrikulari, bużżeeqa tal-marrara żgħira, diaframma malformata) kieni wkoll osservati f'feti singoli.

Lenalidomide għandu l-potenzjal għal tossicità akuta; id-doži minimi letali wara l-għoti mill-ħalq kien 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 ġimħa, ipproduċa żieda riversibbli 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 ġimħa, ipproduċa mortalità u tossicità sinifikanti (telf notevoli tal-

piż, tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli ħomor u bojod tad-demm u fl-ġhadd tal-plejtlits, emorragiji multipli fl-organi, infjammazzjoni fl-apparat gastrointestinali, atrofija tal-limfi u tal-mudullun tal-ġħadam). L-ġħoti ripetut mill-ħalq ta' 1 u 2 mg/kg/kuljum lix-xadini sa sena, ipproduċa tibdil riversibbli fiċ-ċellularitā tal-mudullun tal-ġħadam, tnaqqis żgħir fil-proporzjon taċ-ċelluli majelodi/eritrojdi u *thymic atrophy*. Trażżeen ħafif ta' l-ġħadd taċ-ċelluli bojod tad-demm kien osservat b'doża ta' 1 mg/kg/kuljum li tikkorispondi għal madwar l-istess doža umana bbażata fuq paraguni ta'AUC.

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

Studji dwar it-tossicità waqt l-iżvilupp saru qabel fil-fniek. F'dawn l-istudji, il-fniek nghataw 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-doža, u kliewi li ma kinux f'posthom kienu osservati f'doži ta' 20 mg/kg/kuljum. Għalkemm dan kien osservat f'livelli maternotossici, huma jistgħu jkunu attribwibbli għal effett dirett. Varjazzjonijiet fit-tessut artab u skeletriċi fil-feti kienu wkoll osservati f'doži ta' 10 u 20 mg/kg/kuljum.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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 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 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 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 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 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 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 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

6.5 In-natura tal-kontenit 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 jitghaffgu. Jekk it-trab minn lenalidomide imiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqva bis-sapun u bl-ilma. Jekk lenalidomide imiss mal-membrani mukuži, dawn għandhom jitlaħalhu bir-reqqva bl-ilma.

Il-professjonisti tal-kura tas-sahħha u l-persuni li jieħdu hsieb 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 tīgi esposta l-ġilda, jitpoġġew f'borza tal-plastik tal-polyethylene li tista' tīgi ssiġillata u jintremew skont il-liġijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissusspettaw li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula (ara sezzjoni 4.4).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jittieħed lura fl-ispiżerija biex jintrema kif jitħolbu 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 2.5 mg kapsuli ibsin

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/001

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/002

Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli ibsin

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/003

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/004

Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli ibsin

7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/005

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/006

Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli ibsin
7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/007
21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/008

Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli ibsin
7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/009
21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/010

Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli ibsin
7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/011
21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/012

Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli ibsin
7 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/013
21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ
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-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi 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 mediciinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott mediciinali 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- TQEKGħID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediciinali huma mniżzla 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 MEDIĆINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

- Miżuri addizzjonalii għall-minimizzazzjoni tar-riskji

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

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

- Qabel ma jagħtu r-riċetta (bi ftehim mal-awtoritā kompetenti nazzjonali, qabel jagħtu l-medicina) il-professjonisti fil-qasam tas-saħħha kollha li jkollhom l-intenżjoni li jordnaw (u jagħtu) Lenalidomide Krka jiġu pprovduti b'pakkett ta' tagħrif għat-tobba li jkun fiċċi dan li ġej:

- Kitt edukattiv tal-professjonisti fil-qasam tas-saħħha
- Fuljetti edukattivi ghall-pazjenti
- Kards tal-pazjent
- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SKP) u Fuljett ta' Tagħrif u Tikkettar

2. Id-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-tnejja tal-prodott.
3. Id-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 taħt.
4. Id-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jaqbel dwar l-implementazzjoni tas-sistema tal-kard tal-pazjent f'kull Stat Membru.

Elementi essenzjali li għandhom jiddahħlu

Il-Kitt Edukattiv tal-Professionisti fil-Qasam tas-Saħħha

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

- Sfond fil-qosor dwar lenalidomide u l-indikazzjoni liċenzzata tiegħu
- Pożologija
- It-tul massimu ta' riċetta.
 - 4 ġimħat għal nisa li jista' jkollhom it-tfal
 - 12-il ġimħa għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tħal
- Il-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu minħabba t-teratoġenicità ta' lenalidomide fl-animali u l-effett teratoġeniku mistenni ta' lenalidomide fil-bnedmin
- Gwida dwar l-immaniġġjar tal-folja jew tal-kapsula ta' Lenalidomide Krka għall-professjonisti tal-kura tas-saħħha u persuni li jieħdu hsieb il-pazjenti
- Obbligazzjonijiet tal-professionist fil-qasam tas-saħħha fir-rigward tal-għoti tar-riċetta ta' Lenalidomide Krka
 - Il-ħtieġa li jipprovdri pariri komprensivi lill-pazjenti
 - Li l-pazjenti għandhom ikunu kapaċi li jkunu konformi mal-ħtieġi għall-użu sigur ta' Lenalidomide Krka
 - Il-ħtieġa li jipprovdri 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 specifici għall-pajjiż lokali għal riċetta dwar l-ghoti b'riċetta ta' Lenalidomide Krka jekk ikun meħtieġ
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' progressjoni għal AML f'pazjenti b'MDS li jinkludu rati ta' incidenza minn provi kliniči
 - Deskrizzjoni tar-riskju ta' SPM oħrajn
- Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni ta' pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jista' jkollhom it-tfal
 - Algoritmu għall-implementazzjoni tal-PPP
 - Definizzjoni ta' nisa li jista' jkollhom tħal (WCBP, *Women of Childbearing Potential*) u azzjonijiet li t-tabib għandu jieħu jekk ma jkunx cert
- Pariri dwar is-sigurtà għal nisa ta' li jista' jkollhom it-tfal
 - Il-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni tal-fetu
 - Deskrizzjoni tal-PPP
 - Il-ħtieġa 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 tintemmi il-kura
- Il-ħtiega li twaqqaf Lenalidomide Krka immeddatament malli jkun hemm suspectt ta' tqala
- Il-ħtiega li tgħid lit-tabib li jkun qed jipprovd i-l-kura immeddatament malli jkun hemm suspectt ta' tqala
- **Pariri dwar is-sigurtà għall-irġiel**
 - Il-ħtiega li tiġi evitata l-espozizzjoni tal-fetu
 - Il-ħtiega 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
 - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali.
 - Li jekk is-sieħba toħrog tqila waqt li jkun qed jieħu Lenalidomide Krka jew fit-warra li jkun waqaf jieħu Lenalidomide Krka, hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immeddatament
- **Htiġijiet fil-każ ta' tqala**
 - Struzzjonijiet biex twaqqaf Lenalidomide Krka immeddatament malli jkun hemm suspectt ta' tqala, jekk il-pazjenta hi mara
 - Il-ħtiega li tirreferi lil tabib li jkun specjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratologija u d-dijanjosi tagħha għal evalwazzjoni u parir
 - Dettalji lokali tal-kuntatt biex tirrapporta kwalunkwe suspectt ta' tqala
 - Formula tar-rappurtagg 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-rappurtagg 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 teratogeniku fl-annimali u hu mistenni li jkun teratogeniku fil-bnedmin
- Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-bżonn tagħha
- Rimi ta' medicina mhux meħtieġa
- Gwida dwar l-immaniġġjar ta' lenalidomide għall-pazjenti, persuni li jieħdu ħsiebhom u membri tal-familja
- Arrangamenti nazzjonali jew oħrajn specifiċi applikabbli biex jingħata Lenalidomide Krka b'rċetta
- Li l-pazjent m'għandux jagħti Lenalidomide Krka 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
- Li l-pazjent għandu jgħid lit-tabib tiegħu dwar kwalunkwe avvenimenti avversi

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

Fuljett għal pazjenti nisa li jista' jkollhom tfal

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

- Wara li jtemmu il-kura
- Il-ħtiega li jwaqqfu Lenalidomide Krka immedjatament malli jkun hemm suspectt ta' tqala
- Il-ħtiega li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspectt ta' tqala

Fuljett għall-pazjenti rgħiel

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

Kard tal-pazjent

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

- Verifika li nghata 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. TIKKETTAR

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

Lenalidomide Krka 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' EĆĊIPJENTI**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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treddha'.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/20/1519/001

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lenalidomide Krka 2.5 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

TNJ
TLT
ERB
HMS
GIM
SBT
HDD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTA' BARRA**KAXXA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Lenalidomide Krka 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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-tweldid. Tużax meta tkun tqila jew qed treddha'.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/20/1519/003

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lenalidomide Krka 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

TNJ

TLT

ERB

HMS

ĠIM

SBT

HDD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Lenalidomide Krka 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' EĆĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treddha'.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/20/1519/005

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lenalidomide Krka 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

TNJ

TLT

ERB

HMS

ĠIM

SBT

HDD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Lenalidomide Krka 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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/1/20/1519/007

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Lenalidomide Krka 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

TNJ
TLT
ERB
HMS
GIM
SBT
HDD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Lenalidomide Krka 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' EČĊIPJENTI

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 MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/20/1519/009

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lenalidomide Krka 15 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

TNJ

TLT

ERB

HMS

GIM

SBT

HDD

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTA' BARRA**KAXXA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Lenalidomide Krka 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treddha'.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/20/1519/011

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Lenalidomide Krka 20 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

TNJ
TLT
ERB
HMS
GIM
SBT
HDD

TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra**KAXXA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Lenalidomide Krka 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

TWISSIJA: Riskju ta' difetti severi tat-twelid. Tużax meta tkun tqila jew qed treddha'.

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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/1/20/1519/013

21 x 1 kapsula iebsa: EU/1/20/1519/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew fuq l-Istrixxi

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĆINALI

Lenalidomide Krka 25 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

TNJ
TLT
ERB
HMS
GIM
SBT
HDD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lenalidomide Krka 2.5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli ibsin
Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli ibsin
lenalidomide

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Lenalidomide Krka u għalxiex jintuża

X'inhu Lenalidomide Krka

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

Għalxiex jintuża Lenalidomide Krka

Lenalidomide Krka jintuża fl-adulti għal:

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

Majeloma multipla

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

Il-majeloma multipla generalment ma tistax tiġi kkurata. Madankollu, is-sinjal u s-sintomi jistgħu jitnaqqsu bil-kbir jew jgħibu għal perjodu ta’ zmien. Dan jissejja ‘rispons’.

Majeloma multipla ddijanostikata għall-ewwel darba – f'pazjenti kellhom trapjant tal-mudullun tal-ghadu

Lenalidomide Krka jintuża waħdu bħala terapija ta’ manteniment wara li l-pazjenti jkunu rkupraw biżżejjed wara t-trapjant tal-mudullun tal-ghadu

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba - f'pazjenti li ma jistax isirilhom trapjant tal-mudullun tal-ghadam

Lenalidomide Krka jittieħed ma' medicini oħrajn. Dawn jistgħu jinkludu:

- medicina tal-kimoterapija msejħa ‘bortezomib’
- medicina kontra l-infjammazzjoni msejħa ‘dexamethasone’
- medicina tal-kimoterapija msejħa ‘melphalan’ u
- medicina immunosoppressanti msejħa ‘prednisone’.

Inti se tieħu dawn il-medicini oħrajn fil-bidu tat-trattament u mbagħad tkompli tieħu Lenalidomide Krka 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 trattament fil-passat

Lenalidomide Krka jittieħed flimkien ma' medicina kontra l-infjammazzjoni msejħa ‘dexamethasone’.

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

Sindromi majelodisplastiċi (MDS, Myelodysplastic syndromes)

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

Lenalidomide Krka jintuża waħdu biex jittratta pazjenti adulti li ġew iddijanjostikati b'MDS, meta dawn li ġejjin jkunu japplikaw kollha:

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

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

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

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

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

Lenalidomide Krka jintuża waħdu biex jittratta pazjenti adulti li ġew ittrattati b'medicini oħra fil-passat.

Limfoma follikulari (FL)

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

Lenalidomide Krka jittieħed flimkien ma' medicina oħra msejħa ‘rituximab’ għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari li ġiet ittrattata fil-passat.

Kif jaħdem Lenalidomide Krka

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Lenalidomide Krka

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

Tihux Lenalidomide Krka:

- jekk int tqila, taħseb li int tqila, jew qed tippjana li toħrog tqila, **għax Lenalidomide Krka hu mistenni li jkun ta' hsara lit-tarbija mhix imwielda** (ara sezzjoni 2, ‘Tqala. treddiġi u kontraċċejżjoni – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel’).
- jekk tista' toħrog tqila, ħlief jekk issegwi l-miżuri kollha neċċessarji ta' prevenzjoni li ma jħallukx toħrog tqila (ara sezzjoni 2, ‘Tqala. treddiġi u kontraċċejżjoni – informazzjoni għan-nisa u l-irġiel’). Jekk tista' toħrog tqila, it-tabib tiegħek ser jikteb ma' kull riċetta, li l-miżuri neċċessarji ttieħdu, u jagħtik din il-konferma.
- jekk inti allergiku/a għal lenalidomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediciċina imniżżla fis-sezzjoni 6. Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a, itlob parir lit-tabib tiegħek.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Lenalidomide Krka jekk:

- kellek emboli tad-demm fil-passat – dan għax ikollok żieda fir-risku li tiżviluppa emboli tad-demm fil-vini u fl-arterji matul it-trattament
- għandek kwalunkwe sinjali ta' infezzjoni, bħal sogħla jew deni
- għandek jew qatt kellek infezzjoni viral fil-passat, partikularment: infezzjoni tal-epatite B, varicella zoster, HIV. Jekk ikollok xi dubju, staqsi lit-tabib tiegħek. It-trattament b' Lenalidomide Krka tista' tikkawża li l-virus jerġa' jsir attiv f'pazjenti li jgorru l-virus. Dan jirriżulta f'rikorrenza tal-infezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja jekk qatt kellek infezzjoni bl-epatite B.
- għandek problemi tal-kliewi - it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Lenalidomide Krka
- kellek attakk ta' qalb, jekk qatt kellek embolu tad-demm, jew jekk tpejjep, għandek pressjoni tad-demm għolja jew livelli għoljin ta' kolesterol.
- kellek reazzjoni allergika waqt li kont qed tieħu thalidomide (mediciċina oħra użata għat-ħaqqa) bħal raxx, ħakk, nefha, sturdament jew problemi biex tieħu n-nifs.
- jekk fil-passat kellek kombinazzjoni ta' kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin: raxx miffrux, ġilda hamra, temperatura tal-ġisem għolja, sintomi qishom influwenza, żidiet fl-enżimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demm (eosinofilija), għoqed tal-limfa mkabba – dawn huma sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda msejħha Reazzjoni tal-Mediciċina b'Eosinophilija u Sintomi Sistemiċi, magħrufa wkoll bħala DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-mediciċina. (ara wkoll sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).

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

Fi kwalunkwe ħin waqt jew wara t-trattament tiegħek, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufihi 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, tnemnimm persistenti, sensazzjoni mnaqqsa jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-moħħi magħrufa bħala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy).

- Jekk kellek dawn is-sintomi qabel it-trattament b'Lenalidomide Krka, għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil f'dawn is-sintomi.
- tesperjenza qtugħi ta' nifs, għeja, sturdament, uġiġi fis-sider, taħbi tal-qalb aktar mgħaqqa, jew nefha fir-riglejn jew fl-għekk. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja magħrufa bħala pressjoni ġħolja pulmonari (ara sezzjoni 4).

Testijiet u ċċekkjar

Qabel u matul it-trattament b'Lenalidomide Krka, inti ser ikollok testijiet regolari tad-demm. Dan minħabba li Lenalidomide Krka jista' jikkawża tnaqqis fin-numru ta' ġellu tad-demm li jgħinu biex jiġi jiddu l-infezzjoni (ċelluli bojod tad-demm) u jgħinu lid-demm biex jagħqad (plejtlits).

It-tabib tiegħek se jitlobok biex tagħmel test tad-demm:

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

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

Għal pazjenti b'MDS li jieħdu Lenalidomide Krka

Jekk għandek MDS, jista' jkun aktar probabbli li jkollok kundizzjoni aktar avvanzata msejħha lewkimja majelojde akuta (AML, acute myeloid leukaemia). Barra dan, mhuwiex magħruf kif Lenalidomide Krka jaffettwa l-probabbiltà li jkollok AML. Għalhekk, it-tabib tiegħek jista' jagħmllekk testijiet biex jiċċekkja għal sinjali li jistgħu jbassru aħjar il-probabbiltà li jkollok AML waqt it-trattament tiegħek b'Lenalidomide Krka.

Għal pazjenti b'MCL li jieħdu Lenalidomide Krka

It-tabib tiegħek se jitlobok biex tagħmel test tad-demm:

- qabel it-trattament
- kull ġimħa għall-ewwel 8 ġimħat (2 cikli) tat-trattament
- imbagħad kull ġimħtejnej f'ċikli 3 u 4 (ara sezzjoni 3 'Iċ-ċiklu tat-trattament' għal aktar informazzjoni)
- wara dan, din tiġri fil-bidu ta' kull ciklu u
- mill-inqas kull xahar.

Għal pazjenti b'FL li jieħdu Lenalidomide Krka

It-tabib tiegħek għandu jitlobok biex tagħmel test tad-demm:

It-tabib tiegħek għandu jitlobok biex tagħmel test tad-demm:

- qabel it-trattament
- kull ġimħa għall-ewwel 3 ġimħat (ciklu 1) tat-trattament
- imbagħad kull ġimħtejnej f'ċikli 2 sa 4 (ara Sejjoni 3 'Iċ-ċiklu tat-trattament' għal iktar informazzjoni)
- wara dan, din tiġri fil-bidu ta' kull ciklu 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 jitkissru u jikkawżaw livelli mhux tas-soltu ta' kimiċi fid-demm li jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi (din il-kundizzjoni tissejja 'Sindrome tal-Lisi tat-Tumur').

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

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek ta' Lenalidomide Krka jew iwaqqaf it-trattament 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 t-trattament tiegħek ibbażat fuq l-eta tiegħek u kundizzjonijiet oħrajn li digħi għandek.

Għoti tad-demm

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

Tfal u adolexxenti

Lenalidomide Krka mhuwiex rakkomandat ghall-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 t-trattament.

Mediċini oħra u Lenalidomide Krka

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-ahħar xi mediċini oħra. Dan għaliex Lenalidomide Krka jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Lenalidomide Krka.

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

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

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

Tqala

Għal nisa li jieħdu Lenalidomide Krka

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

Għall-irġiel li qed jieħdu Lenalidomide Krka

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

Treddiġi

Inti ma tridx treddi waqt li tkun qed tieħu Lenalidomide Krka, għax mhux magħruf jekk Lenalidomide Krka jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Kontraċezzjoni

Għal nisa li jkunu qed jieħdu Lenalidomide Krka

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

Jekk tista' toħroġ tqila

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

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

Għall-irġiel li qed jieħdu Lenalidomide Krka

Lenalidomide Krka jgħaddi fis-semen tal-bniedem. Jekk is-sieħba tiegħek hi tqila jew tista' toħroġ tqila, u hi ma tużax metodi effettivi ta' kontraċezzjoni, inti trid tuża l-kondoms, matul it-trattament, u sa mill-inqas 7 ijiem wara li tintemm it-trattament, anki jekk kellek vasektomija. M'għandekx tagħti semen jew sperma matul it-trattament u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-tmiem tat-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddem magni jekk thossox stordut, ghajjen, bi ngħas, mejt jew ikollok vista mċajpra wara li tieħu Lenalidomide Krka.

3. Kif għandek tieħu Lenalidomide Krka

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

- Meta Lenalidomide Krka jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla f'pazjenti li ma jkunux eligibbli għal trapjant tal-mudullun tal-ġħad-dan jew li kellhom kuri oħrajn fil-passat, jittieħed flimkien ma' medicini oħrajn (ara sejjon 1 'Għalxiex jintuża Lenalidomide Krka').
- Meta Lenalidomide Krka jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla f'pazjenti li kellhom trapjant tal-mudullun jew biex jiġi ttrattati pajjenti b'MDS jew MCL, jittieħed waħdu.
- Meta Lenalidomide Krka jintuża biex jittratta limfoma follikulari, huwa jittieħed ma' medicina oħra msejha 'rituximab'.

Dejjem għandek tieħu Lenalidomide Krka skont il-parir eż-żarr tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

Iċ-ċiklu tat-trattament

Lenalidomide Krka f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 3 ġimġhat (21 jum).

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

JEW

Lenalidomide Krka jittieħed f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 4 ġimġhat (28 jum).

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

Kemm għandek tieħu Lenalidomide Krka

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

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

Kif u meta tieħu Lenalidomide Krka

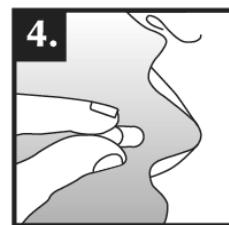
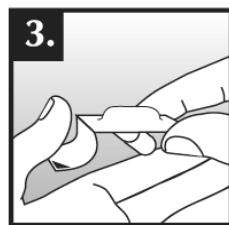
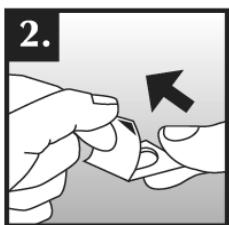
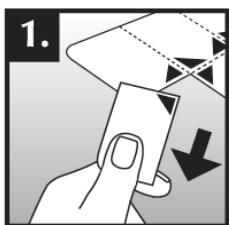
- ibla' l-kapsuli shah, preferibbilment mal-ilma.
- taqsamx, tiftaħx u tomghodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksura ta' Lenalidomide Krka

- imiss mal- ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- il-professjonisti tal-kura tas-sahħha, il-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti, u l-familjari għandhom jilbsu ingwanti li jintremew meta jmissu l-folja jew il-kapsula. L-ingwanti mbagħad għandhom jitneħħew b'attenzjoni biex jiġi evitat li tiġi esposta l-ġilda, jitpoġġew f'borża tal-plastik tal-polyethylene li tista' tiġi ssigillata u jintremew skont il-ligijiet lokali. Imbagħad għandhom jaħslu idejhom sew bis-sapun u l-ilma. Nisa tqal jew li jissuspettar li huma tqal m'għandhomx imissu l-folja jew il-kapsula.
- il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.
- għandek tieħu Lenalidomide Krka bejn wieħed u ieħor fl-istess hin fil-jiem skedati.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

Biex tnejħhi l-kapsula mill-folja:

1. Żomm il-folja mit-truf u ssepara ċellola fil-folja mill-kumplament tal-folja billi bil-mod iċċarrat minn mal-perforazzjonijiet ta' madwarha.
2. Gholl t-tarf tal-folja u qaxxar il-folja kollha.
3. Oħrog il-kapsula f'idējk.
4. Ibla' l-kapsula shiħa, preferibbilment bl-ilma.



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

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

Jekk tieħu Lenalidomide Krka aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Lenalidomide Krka

Jekk tinsa tieħu Lenalidomide Krka fil-ħin regolari tiegħek u

- jkunu ghaddew inqas minn 12-il siegħa - hu l-kapsula tiegħek immedjatament.
- jkunu ghaddew iktar minn 12-il siegħa - tħux il-kapsula tiegħek. Hu l-kapsula li jmiss fil-ħin normali l-ġħada.

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

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Lenalidomide Krka 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-ghajnejn, fil-ħalq jew fil-wiċċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, jew ħakk, li jistgħu jkunu sintomi ta' tipi serji ta' reazzjonijiet allergiči li jissejħu angħjoedema u reazzjoni anaflattika.
- Reazzjoni allerġika serja li tista' tibda bħala raxx f'post wieħed iż-żda tinfirex b'telf estensiv ta' ġilda mal-ġisem kollu (sindrome ta' Stevens-Johnson u/jew nekrolisi epidermali tossika).
- Raxx mifrux, temperatura tal-ġisem għolja, żidiet fl-enzimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demm (eosinofilja), glandoli tal-limfa (lymph nodes) minkabbra u involviment ta' organi oħrajn tal-ġisem

(Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi magħrufa wkoll bħala DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-mediċina. Ara wkoll sezzjoni 2.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Deni, tkexxix ta' bard, uġiġi fil-griżmejn, soħla, ulċeri tal-ħalq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infel-żon li jinkludi fiċ-ċirkolazzjoni (sepsis)
- Hruġ ta' demm jew tbengil fl-assenza ta' korriement
- Uġiġi fis-sider jew uġiġi fir-riglejn
- Qtugħi ta' nifs
- Uġiġi fl-ġħadam, dghufija fil-muskoli, konfużjoni jew għeja li jistgħu jseħħu minħabba livell ġħoli ta' calcium fid-demm.

Lenalidomide Krka jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod li jiġi għieldu 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-imnieħer u tbengil.

Lenalidomide Krka jista' wkoll jikkawża tagħqid tad-demm fil-vini (tromboži).

Effetti sekondarji oħra

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettaww iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demm li jista' jwassal għal anemija li twassal għal għeja u dgħufija
- Raxxijiet, ħakk
- Bugħawwieg fil-muskoli, dghufija fil-muskoli, uġiġi fil-muskoli, weġġħat fil-muskoli, uġiġi fl-ġħadam, uġiġi fil-ġġog, uġiġi fid-dahar, uġiġi fl-estremitajiet
- Nefha mifruxa li tinkludi nefha fid-dirghajn u fir-riglejn
- Dgħufija, għeja
- Deni u sintomi bħal dawk tal-influwenza li jinkludu deni, uġiġi fil-muskoli, uġiġi ta' ras, uġiġi fil-widnejn, soħla u tkexxix ta' bard
- Titrix, tnemnim jew sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda, uġiġi fl-idejn jew fis-saqajn, sturdament, roghda
- Nuqqas t'aptit, bidla fil-mod kif jintieghmu l-affarijiet
- Żieda fl-uġiġi, fid-daqs tat-tumur jew fil-ħmura madwar it-tumur
- Tnaqqis fil-piż
- Stitkezza, dijarea, nawseja, rimettar, uġiġi fl-istonku, hruq ta' stonku
- Livelli baxxi tal-potassium jew calcium u/jew sodium fid-demm
- It-tirojde tibda taħdem inqas minn li suppost
- Uġiġi fir-riglejn (li jista' jkun sintomu ta' tromboži), uġiġi fis-sider jew qtugħi ta' nifs (li jista' jkun sintomu ta' emboli tad-demm fil-pulmun, li jissejjah emboliżmu pulmonari)
- Infezzjonijiet ta' kull tip inkluż infezzjoni tas-sinuses ta' madwar l-imnieħer, infezzjoni tal-pulmun u tan-naħha ta' fuq tal-apparat respiratorju
- Qtugħi ta' nifs
- Vista mċajpra
- L-ġħajnejn jiċċajpru (katarretti)
- Problemi fil-kliewi li jinkludu kliewi li ma jaħdmux sewwa jew li ma jkunux jistgħu jmantnu funzjoni normali
- Testijiet tal-fwied b'riżultati anormali
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Tibdin fi proteina fid-demm li jista' jikkawża nefha tal-arterji (vaskulite)
- Żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek (dijabete)
- Tnaqqis fil-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek
- Uġiġi ta' ras

- Tinfaraġ
- Ĝilda xotta
- Depressjoni, tibdil fil-burdata, diffikultà biex torqod
- Sogħla
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm
- Sensazzjoni vaga ta' skumdità tal-ġisem, ma thossox tajjeb
- Halq infjammat u bil-feriti, halq xott
- Deidratazzjoni

Komuni (li jistgħu jaffettaww sa 1 minn kull 10 persuni)

- Il-qedha ta' ċelluli ħumor tad-demm (anemija emolitika)
- Ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda
- Hruġ ta' demm mill-ħanek, mill-istonku, jew mill-imsaren
- Żieda fil-pressjoni tad-demm, taħbi bil-mod, mghaġġel jew irregolari tal-qalb
- Żieda fl-ammont ta' sustanza li tirriżulta minn tqassim normali u anormali taċ-ċelluli ħumor tad-demm
- Żieda f'tip ta' proteina li hija indikazzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġisem
- Il-ġilda tiskura, tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek minħabba ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, tipikament ikkawżat minn tbengħil; nefha tal-ġilda mimlija bid-demm; tbengħil
- Żieda fl-aċċidu uriku fid-demm
- Eruzzjonijiet tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, qsim tal-ġilda, il-ġilda li tinqala' jew titqaxxar, ħorriqija
- Żieda fl-ġħaraq, ġħaraq billej
- Diffikultà biex tibla', uġiġ fil-griżmejn, diffikultà bil-kwalità tal-vuċi jew tibdil fil-vuċi
- Imnieħer inixxi
- Produzzjoni ta' hafna aktar awrina jew hafna inqas awrina min-normal jew in-nuqqas ta' abilità li tikkontrolla l-awrina
- Demm mal-awrina
- Qtugħ ta' nifs speċjalment meta timtedd (li jista' jkun sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Diffikultà biex ikollok erezzjoni
- Puplesija, ħass hażin, vertigini (problema bin-naħha ta' ġewwa tal-widna li twassal li thoss li kollo qed idur madwarek), tintilef minn sensik għal ftit tal-ħin Uġiġ fis-sider li jinfirex lejn id-dirghajn, l-ġħonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, thoss li għandek l-ġħaraq u tkun bla nifs, thossox imdardar jew tirremetti, li jistgħu jkunu sintomi ta' attakk ta' qalb (infart mijokardijaku)
- Dgħufija fil-muskoli, nuqqas ta' enerġija
- Uġiġ fil-ġħonq, uġiġ fis-sider
- Tkexkix ta' bard
- Nefha fil-ġġogi
- 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 ddejqek speċjalment meta tmiss miegħek xi haġa
- Ammont eċċessiv ta' hadid fil-ġisem
- Għatx
- Konfużjoni
- Uġiġ fis-snien
- Waqgħha li tista' tirriżulta f'koriment

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

- Hruġ ta' demm fil-kranju
- Problemi cirkolatorji
- Telf tal-vista
- Telf ta' aptit sesswali (libido)

- Tagħmel ammont kbir ta' awrina flimkien ma' wġiġħ fl-ġħadam u dghufija, li jistgħu jkunu sintomi ta' disturb fil-kliewi (sindrome ta' Fanconi)
- Pigmentazzjoni safra fil-ġilda, fil-membrana mukuža jew fl-ġħajnejn (suffeja), ippurgar ta' lewncar, awrina ta' lewncur, ħakk tal-ġilda, raxx, uġiġħ jew nefha tal-istonku – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' dannu fil-fwied (insuffiċċenza tal-fwied)
- Uġiġħ fl-istonku, gass zejjed, jew dijarea, li jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni fil-musranal l-kbira (imsejha kolite jew caecitis)
- Hsara lic-ċelloli tal-kliewi (imsejha nekrozi tubulari tal-kliewi)
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek, sensittivitā għad-dawl tax-xemx
- Sindrome tal-lisi tat-tumur - kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jseħħu waqt it-trattament tal-kancér u xi kultant anki mingħajr it-trattament. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti li jidfal minn ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demm; livell ġholi ta' potassium, phosphorus, uric acid, u livell baxx ta' calcium, li konsegwentement iwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-taħbi 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 tittieħed stima mid-data disponibbli)

- Uġiġħ għal għarrieda, jew uġiġħ ħafif iż-żda li jmur għall-agħar fin-naħha ta' fuq tal-istonku u/jew fid-dahar, li jibqa' għal ftit ijiem, possibbilment akkompanjanat minn nawsja, rimettar, deni u rata mgħaġġġla tal-polz - dawn is-sintomi jistgħu jkunu minħabba infjammazzjoni tal-frixa.
- Tharħir, qtuġħ ta' nifs jew soħħla xotta, li jistgħu jkunu sintomi kkawżati minn infjammazzjoni tat-tessut fil-pulmun.
- Każijiet rari ta' dżżintegrazzjoni tal-muskoli (uġiġħ fil-muskoli, dgħjujfja jew nefha) li tista' twassal għal problemi fil-kliewi (rabdomijolożi) ġew osservati, xi whud minnhom meta Lenalidomide Krka jiġi mogħti ma' statin (tip ta' mediciċini li jbaxxu l-kolesterol).
- Kundizzjoni li taffettwa l-ġilda kkawżata minn infjammazzjoni ta' vini u arterji żgħar, flimkien ma' uġiġħ fil-ġġog u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Tkissir tal-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren. Dan jista' jwassal għal infezzjoni serja ħafna. Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikkollok uġiġħ fl-istonku sever, deni, dardir, rimettar, demm fl-ippurgar, jew tibdil fil-mod kif u meta tipporġa.
- Infezzjonijiet viral, li jinkludu herpes zoster (magħruf ukoll bhala “ħruq ta’ Sant’ Antnin”, marda viral li tikkawża raxx tal-ġilda bl-uġiġħ u bl-infafet) u r-rikorrenza ta’ infezzjoni bl-epatite B (li tista’ tikkawża sfurija tal-ġilda u l-ġħajnejn, awrina ta’ kulur kannella skur, uġiġħ fuq in-naħha tal-lemin tal-istonku, deni u thossox imdardar jew tirremetti).
- Rifut ta’ trapjant ta’ organu solidu (bħal kilwa, qalb).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendix V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediciċina.

5. Kif tahżen Lenalidomide Krka

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi ghall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediciċina m’għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediciċini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif ġħandek tarmi mediciċini li m’għadek tuża. Dawn il-miżuri jgħiñu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lenalidomide Krka

- 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 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 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 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 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 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 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 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 u l-kontenut tal-pakkett

Lenalidomide Krka 2.5 mg kasuli ibsin (kapsuli):

L-ħħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ħħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ħħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli ibsin (kapsuli):

L-ġħatu 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 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 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 jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur 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

KPKA 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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eur^l
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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