ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GĦAMLA 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 sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

<u>Lenalidomide Krka 2.5 mg kapsuli ibsin</u>

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

<u>Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli ibsin</u>

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

<u>Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli ibsin</u>

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

<u>Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli ibsin</u>

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

<u>Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli ibsin</u>

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

<u>Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli ibsin</u>

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

1, tul 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli ibsin

L-għatu 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. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Majeloma multipla

Lenalidomide Krka mogħti waħdu hu indikat għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li tkun ġiet iddijanjostikata għall-ewwel darba u li kellhom trapjant awtologu ta' ċelluli 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 eliġibbli 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-tħassir iżolat ta' anormalità ċitoġenika 5q meta għażliet terapewtiċi oħrajn ikunu 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 irkadiet 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 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Għall-indikazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt:
- Id-doża tinbidel skont ir-riżultati kliniċi u tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).
- Aġġustamenti tad-doża, matul it-trattament u l-bidu mill-ġdid tat-trattament, huma rakkomandati biex timmaniġġja tromboċitopenija ta' Grad 3 jew 4, newtropenija jew tossiċità oħra ta' Grad 3 jew 4 li tkun iġġudikata li tkun marbuta ma' lenalidomide.
- F'każ ta' newtropenija, l-użu ta' fatturi tat-tkabbir fl-immaniġġjar tal-pazjent għandu jiġi kkunsidrat.
- Jekk inqas minn 12-il siegħa jkunu għaddew minn meta l-pazjent ikun nesa jieħu d-doża, il-pazjent jista' jieħu d-doża. Jekk iktar minn 12-il siegħa jkunu għaddew minn meta l-pazjent ikun

nesa jieħu d-doża fil-ħin normal, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża, iżda għandu jieħu d- doża li jmiss fil-ħin normali l-jum ta' wara.

Pożoloġija

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba (NDMM)

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

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

Doża rakkomandata
Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hija ta' 25 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum.
Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' doża ta' lenalidomide hija ta' 40 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1, 8, 15 u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija b'lenalidomide u dexamethasone sal-progressjoni tal-marda jew intolleranza.

Passi biex tnaqqas id-doża

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

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

Trombocitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 25 x 10^9/L	Waqqaf id-dożaġġ ta' lenalidomide għall-bqija taċ-ċiklu[a]
Jerġgħu lura għal ≥ 50 x 10^9/L	Naqqas b'livell wieħed tad-doża meta d-dożaġġ jitkompla fiċ-ċiklu li jkun imiss

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

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) – newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat[a]
L-ewwel jaqgħu 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-doża tal-bidu darba kuljum
Imorru lura għal ≥ 0.5 x 10^9/L meta tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, ħlief newtropenija, jiġu osservati	Erġa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa 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' 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-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

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

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

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

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

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

Trattament li jkompli: Lenalidomide flimkien ma' dexamethasone sal-progressjoni
Wieħed għandu jkompli lenalidomide 25 mg darba kuljum f'jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum) flimkien ma' dexamethasone. It-trattament 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-tnaqqis fid-doża għall-prodotti kollha jista' jiġi mmaniġġjat b'mod indipendenti

Tromboċitopenija

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

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) – 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 ≥ 1 x 10^9/L meta n-newtropenija tkun l-unika tossiċità osservata	Kompli lenalidomide bid-doża tal-bidu darba kuljum
Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10^9/L meta jkunu osservati tossiċitajiet ematoloġiċi dipendenti fuq id-doża apparti n-newtropenija	Kompli lenalidomide f'livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt < 0.5 x 10^9/L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 0.5 x 10^9/L	Kompli lenalidomide fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum.

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

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

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

Doża rakkomandata
Id-doża tal-bidu rakkomandata hija lenalidomide 10 mg darba kuljum mill-ħalq f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal sa 9 ċikli, melphalan 0.18 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum, prednisone 2 mg/kg mill-ħalq f'jiem 1 sa 4 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Pazjenti li jtemmu 9 ċikli jew li ma jkunux kapaċi jtemmu t-terapija kombinata minħabba intolleranza, jiġu 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-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
L-ewwel jaqgħu għal < 25 x 10^9/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 sussegwenti 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-newtrofili (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 tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża, ħlief newtropenija, jiġu osservati	Erġa' ibda lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti 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- granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

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

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

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

Passi biex tnaqqas id-doża

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

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

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 30 x 10^9/L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jerġgħu lura għal ≥ 30 x 10^9/L	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 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' doża iktar baxx li jkun imiss darba kuljum

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) - newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat[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-doża -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' 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-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

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

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-għadd tal-ANC ikun ta' < 1.0 x 10^9/L, u/jew tal-plejtlits ikun ta' < 75 x 10^9/L jew, skont l-infiltrazzjoni tal-mudullun tal-għadam minn ċelluli tal-plażma, l-għadd tal-plejtlits ikun ta' < 30 x 10^9/L.

Doża rakkomandata

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' lenalidomide hi 25 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Id-doża rakkomandata ta' dexamethasone hi ta' 40 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4, 9 sa 12, u 17 sa 20 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għall-ewwel 4 ċikli tat-terapija, u mbagħad 40 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 4 kull 28 jum.
It-tobba li jagħtu riċetta għal din il-mediċina għandhom jevalwaw b'attenzjoni liema doża ta' dexamethasone għandha tintuża, billi jikkunsidraw il-kundizzjoni u l-istat tal-marda tal-pazjent.

Passi biex tnaqqas id-doża

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

Tromboċitopenija

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

Għadd assolut tan-newtrofili (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 tossiċità 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 tossiċitajiet ematoloġiċi li jiddependu mid-doża li mhumiex oħrajn ikunu osservati	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża -1 darba kuljum
Għal kull waqgħa sussegwenti taħt < 0.5 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 tossiċità fi kwalunkwe livell ta' doża, żid fattur li jistimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor) u żomm il-livell ta' doża ta' lenalidomide.

<u>Sindromi majelodisplastiċi (Myelodysplastic syndromes, MDS)</u>

It-trattament b'lenalidomide m'għandux jinbeda jekk l-ANC ikun ta' < 0.5 x 10^9/L u/jew l-għadd tal-plejtlits ikun ta' < 25 x 10^9/L.

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

Passi biex tnaqqas id-doża

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

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
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-għadd tal-plejtlits jirkupra għal ≥ 50 x 10^9/L fi kwalunkwe ħin	Kompli lenalidomide fil-livell tad-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -1, -2 jew -3)

Għadd assolut tan-newtrofili (ANC) – newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 0.5 x 10^9/L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide
Jiġu 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 rispons eritrojde żgħir fi żmien 4 xhur mit-terapija tal-bidu, muri b'mill-inqas minn tnaqqis ta' 50% fil-ħtiġijiet tat-trasfużjoni jew, jekk il-pazjent ma jkollux trasfużjoni, żieda ta' 1 g/dl fl-emoglobina, għandhom iwaqqfu t-trattament b'lenalidomide.

<u>Limfoma taċ-ċelluli mantle (Mantle cell lymphoma, MCL)</u>

Doża rakkomandata

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

Passi biex tnaqqas id-doża

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

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

Trombocitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 50 x 10^9/L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u wettaq Għadd Sħiħ 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-doża -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-doża -2, -3, -4 jew -5). Tagħtix doża taħt livell tad-doża -5

Għadd assolut tan-newtrofili (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-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -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-doża iktar baxx li jkun imiss (livell tad-doża -2, -3, -4, -5). Tagħtix doża taħt livell tad-doża -5

Limfoma follikulari (FL)

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

Doża rakkomandata

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

Passi biex tnaqqas id-doża

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

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

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

Tromboċitopenija

Meta l-plejtlits	Kors rakkomandat
Jaqgħu għal < 50 x 10^9/L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u agħmel 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 agħmel 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-newtrofili (ANC) - newtropenija

Meta l-ANC	Kors rakkomandat[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 agħmel 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 Jirritorna għal ≥1.0 x 10^9/L	Waqqaf it-trattament b'lenalidomide u agħmel CBC mill-inqas kull 7 ijiem 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 ċiklu 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 ċiklu u kif indikat klinikament.

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

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

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

<u>*L-indikazzjonijiet kollha*</u>

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

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

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

Anzjani
Data farmakokinetika disponibbli bħalissa hi deskritta f'sezzjoni 5.2. Lenalidomide intuża fi studji kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla li kellhom sa 91 sena, 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 ċans li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni renali, għandha tingħata attenzjoni fl-għażla tad-doża, u jkun prudenti li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

<u>*Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba; pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant*</u>
Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba li jkollhom 75 sena u aktar, għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel mat-trattament jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

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

Sindromi 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 ġenerali fl-effikaċja bejn iż-żewġ gruppi ta' etajiet.

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

L-ebda aġġustamenti fid-doża m'huma meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment ħafif renali u majeloma multipla, 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-aħħar 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 mL/min, li jeħtieġ id-dijaliżi).

Majeloma multipla

Funzjoni renali (CLcr)	**Aġġustament fid-doża**
Indeboliment moderat renali (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg darba kuljum[1]
Indeboliment sever renali (CLcr < 30 mL/min, li ma teħtieġx id-dijaliżi)	7.5 mg darba kuljum[2] 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijaliżi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijaliżi, id-doża għandha tingħata wara d-dijaliżi.

[1]Id-doża tista' tiżdied għal 15 mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ma jkunx qed jirrispondi għat-trattament u qed jittollera t-trattament.
[2] F'pajjiżi fejn il-kapsula ta' 7.5 mg hi disponibbli.

Sindromi majelodisplastiċi

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

	Livell tad-doża -2*	2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa (jiem 1 sa 28 taċ-ċikli ripetuti ta' 28 jum)
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, li teħtieġ id- dijaliżi) Fil-jiem tad-dijaliżi, id-doża għandha tingħata wara d-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 darbtejn fil-ġimgħa (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 tossiċità oħra ta' grad 3 jew 4 iġġudikata li tkun relatata ma' lenalidomide, kif deskritt hawn fuq.

<u>*Limfoma taċ-ċelluli mantle*</u>

Funzjoni renali (CLcr)	**Aġġustament fid-doża (jiem 1 sa 21 ta' 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 teħtieġx id-dijaliżi)	7.5 mg darba kuljum[2] 15 mg kull jumejn
Mard tal-Kliewi fl-Aħħar Stadju (*End Stage Renal Disease* (ESRD)) (CLcr < 30 mL/min, li teħtieġ id-dijaliżi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijaliżi, id-doża għandha tingħata wara d-dijaliżi.

[1] Id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ma jkunx qed jirrispondi għat-trattament u qed jittollera t-trattament
[2] F'pajjiżi fejn il-kapsula ta' 7.5 mg hi disponibbli.

<u>*Limfoma follikulari*</u>

Funzjoni tal-kliewi (CLcr)	**Aġġustament fid-doża** (jiem 1sa 21 ta' 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 jeħtieġx id-dijaliżi)	5 mg darba kuljum.
Mard tal-Kliewi fl-Istadju tal-Aħħar (ESRD, *End Stage Renal Disease*) (CLcr < 30 mL/min, li jeħtieġ id-dijaliżi)	5 mg darba kuljum. Fil-jiem meta ssir id-dijaliżi, id-doża għandha tingħata wara d-dijaliżi.

[1] Id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg darba kuljum wara 2 ċikli jekk il-pazjent ikun ittollera t-terapija.
[2] Għal pazjenti fuq doża tal-bidu ta' 10 mg, f'każ ta' tnaqqis fid-doża għall-immaniġġjar ta' newtropenija jew tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4, jew tossiċità oħra ta' grad 3 jew 4 meqjusa li hija relatata ma' lenalidomide tagħtix doża inqas minn 5 mg darb'iva u darba le jew 2.5 mg darba kuljum.

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

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

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>

Użu orali.

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Twissija dwar it-tqala

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

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

Kriterji għal nisa li ma jistax ikollhom tfal

Pazjenta, jew 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-treddigħ ma teskludix li l-mara jista' jkollha tfal).
- Kollass prematur tal-ovarji kkonfermat minn ġinekologu speċjalista
- Operazzjoni *salpingo-oophorectomy* bilaterali, jew isterektomija li jkunu saru fil-passat
- Ġenotip XY, sindromu ta' Turner, aġenesi tal-utru.

Pariri

Għal nisa li jista' jkollhom tfal, lenalidomide hu kontraindikat ħlief jekk ikunu ssodisfati dawn kollha li ġejjin:
- Hi tifhem ir-riskju teratoġeniku mistenni lit-tarbija mhix imwielda
- Hi tifhem il-ħtieġa għal kontraċezzjoni effettiva mingħajr interruzzjoni, mill-inqas 4 ġimgħat qabel jibda t-trattament, matul il-perjodu kollu tat-trattament, u mill-inqas 4 ġimgħat wara t-tmiem tat-trattament
- Anki jekk mara li jista' jkollha tfal ikollha l-amenorrea, trid issegwi l-pariri kollha dwar kontraċezzjoni effettiva
- Hi għandha tkun kapaċi li tkun konformi b'miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva
- Hi nfurmata u tifhem il-konsegwenzi potenzjali tat-tqala u l-ħtieġa li 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 ġimgħat minbarra f'każ ta' sterilizzazzjoni tat-tubi kkonfermata
- Tirrikonoxxi li tifhem il-perikli u l-prekawzjonijiet meħtieġa marbuta mal-użu ta' lenalidomide.

Għal pazjenti rġiel li qed jieħdu lenalidomide, informazzjoni farmakokinetika wriet li lenalidomide jinsab fis-semen uman f'livelli estremament baxxi matul it-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 speċjali bi żmien tal-eliminazzjoni mtawwal, bħal indeboliment tal-kliewi, il-pazjenti rġiel kollha li qed jieħdu lenalidomide jridu jissodisfaw il-kundizzjonijiet li ġejjin:

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

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

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

<u>Kontraċezzjoni</u>

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

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

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

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

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

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-għoti tal-mediċina għandhom iseħħu fl-istess jum. L-għoti ta' lenalidomide lin-nisa li jista' jkollhom tfal għandu jseħħ fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta.

Qabel ma 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, ġaladarba l-pazjenta kienet tuża kontraċezzjoni effettiva għal mill-inqas 4 ġimgħat. It-test irid jiżgura li l-pazjenta ma tkunx tqila meta jibda t-trattament b'lenalidomide.

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

Prekawzjonijiet addizzjonali

Il-pazjenti għandhom 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-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif tal-kura b'lenalidomide.

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

Materjal edukattiv, restrizzjonijiet meta tingħata riċetta u waqt li tagħti l-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 jipprovdi materjal edukattiv lill-professjonisti fil-qasam tas-saħħa biex isaħħaħ it-twissijiet dwar it-teratoġeniċità mistennija ta' lenalidomide, biex jipprovdi parir fuq il-kontraċezzjoni qabel ma jinbeda t-trattament, u biex jipprovdi gwida fuq il-ħtieġa għall-ittestjar għat-tqala. Min jikteb ir-riċetta jrid jinforma lill-pazjent dwar ir-riskju teratoġeniku mistenni u l-miżuri stretti ta' prevenzjoni tat-tqala kif speċifikati fil-Programm ta' Prevenzjoni tat-Tqala u jipprovdi lill-pazjenti b'fuljett edukattiv adattat, kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti kif miftiehem ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. B'kollaborazzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali, ġie implementat programm ta' aċċess ikkontrollat li jinkludi 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' informazzjoni fir-rigward tal-indikazzjoni sabiex l-użu off-label jiġi mmonitorjat fit-territorju nazzjonali. Idealment, l-ittestjar għat-tqala, il-ħruġ tar-riċetta u l-għoti tal-mediċina għandhom iseħħu fl-istess jum. L-għoti ta' lenalidomide lil nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jseħħ fi żmien 7 ijiem minn meta tingħata r-riċetta u wara riżultat negattiv tat-test tat-tqala li jkun medikament issorveljat. Riċetti għal nisa li jistgħu joħorġu tqal jistgħu jkunu għal tul massimu ta' kura ta' 4 ġimgħat skont il-korsijiet tad-dożaġġ għall-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.2), u r-riċetti għall-pazjenti l-oħrajn kollha jistgħu jkunu għal tul massimu ta' kura ta' 12-il ġimgħa.

Twissijiet speċjali oħrajn u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

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

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

Jekk il-pazjent ikollu kwalunkwe avveniment tromboemboliku, it-trattament irid jitwaqqaf u tinbeda terapija standard kontra l-koagulazzjoni. Meta l-pazjent ikun ġie stabbilizzat fuq trattament kontra l-koagulazzjoni, u kwalunkwe kumplikazzjonijiet tal-avveniment tromboemboliku jkun ġie immaniġġjat, it-trattament b'lenalidomide jista' jerġa' jinbeda bid-doża oriġinali li tiddependi fuq evalwazzjoni tal-benefiċċji/riskji involuti. Il-pazjent għandu jkompli t-trattament kontra l-koagulazzjoni matul il-kors tat-trattament b'lenalidomide.

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

Newtropenija u trombоċitopenija
It-tossiċitajiet maġġuri li jillimitaw id-doża ta' lenalidomide jinkludu n-newtropenija u t-

trombocitopenija. Għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demm, li jinkludi l-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demm b'għadd differenzjali, l-għadd tal-plejtlits, emoglobina u ematokrit, għandhom jitwettqu fil-linja bażi kull ġimgħa għall-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament b'lenalidomide, u kull xahar wara dak il-perjodu, biex isir monitoraġġ għal ċitopeniji. F'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle, l-iskema ta' monitoraġġ għandha tkun kull ġimagħtejn f'ċikli 3 u 4, u mbagħad fil-bidu ta' kull ċiklu. F'pazjenti b'limfoma follikulari, l-iskema ta' monitoraġġ għandha tkun ta' kull ġimgħa fl-ewwel 3 ġimgħat ta' ċiklu 1 (28 jum), kull ġimagħtejn matul ċikli 2 sa 4, imbagħad fil-bidu ta' kull ċiklu minn hemm 'il quddiem. Interruzzjoni fid-doża u/jew tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

F'każ ta' newtropenija, it-tabib għandu jikkunsidra l-użu ta' fatturi tat-tkabbir fl-immaniġġjar tal-pazjent. Pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw episodji ta' deni immedjatament. Hu rakkomandat li l-pazjenti u t-tobba joqogħdu attenti għas-sinjali u s-sintomi ta' ħruġ ta' demm, li jinkludu tikek żgħar vjola fuq il-ġilda u epistassi, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali fl-istess ħin suxxettibbli li jinduċu ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraġiċi). L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' sustanzi oħrajn li jrażżnu l-attività tal-mudullun għandu jsir b'kawtela.

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

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

B'mod ġenerali, newtropenija ta' grad 4 ġiet osservata bi frekwenza ogħla 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 ġew irrappurtati f'2.2% tal-pazjenti f'CALGB 100104 u 2.4% tal-pazjenti f'IFM 2005-02, rispettivament. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 ġiet irrappurtata fi frekwenzi simili fil- partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il- manteniment bi 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).

Trombocitopenija ta' grad 3 jew 4 ġiet osservata bi frekwenza ogħla 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 jirċievu prodotti mediċinali fl-istess ħin suxxettibbli li jinduċu fsada (ara sezzjoni 4.8, Disturbi emorraġiċi).

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eliġibbli 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).

Trombocitopenija ta' grad 3 jew 4 kienet osservata bi frekwenza ogħla 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 eliġibbli għal trapjanti trattati b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone
Newtropenija ta' grad 4 ġiet 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 ċiklu ta' erba' ġimgħat] meta mqabbla ma' 15% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8). Episodji ta' newtropenija bid-deni ta' grad 4 kienu konsistenti mal-parti tal-istudju dwar il-komparatur (0.6% f'pazjenti trattati bl-Rd u Rd18 lenalidomide/dexamethasone meta mqabbla ma' 0.7% fil-parti tal-istudju dwar melphalan/prednisone/thalidomide, ara sezzjoni 4.8).

Tromboċitopenija ta' grad 3 jew 4 ġiet 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjanti trattati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone
Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' melphalan u prednisone fil-provi kliniċi ta' pazjenti ddijanjostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla, hi assoċjata ma' inċidenza ogħla 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 lenaldiomide, 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 ġew osservati b'mod mhux frekwenti (1.7% f'pazjenti trattati b'MPR+R/MPR+p meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti trattati b'MPp+p; ara sezzjoni 4.8).

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

Majeloma multipla: pazjenti b'mill-inqas terapija waħda fil-passat
Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla b'mill-inqas terapija waħda fil-passat hi marbuta ma' inċidenza ogħla 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' inċidenza ogħla ta' trombocitopenija 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' inċidenza ogħla ta' newtropenija u trombocitopenija 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' inċidenza ogħla ta' newtropenija u trombocitopenija ta' grad 3 u 4 meta mqabbla ma' pazjenti fil-parti tal-istudju tal-kontroll (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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 ddijanjostikata għall- ewwel darba.

L-għoti flimkien ta' lenalidomide ma' bortezomib u dexamethasone ġol-vini f'pazjenti b'majeloma multipla huwa assoċjat ma' frekwenza ogħla 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 attività anti-neoplastika, il-kumplikazzjonijiet tas-sindromu tal-lisi tat-tumur (tumour lysis syndrome, TLS) jistgħu jseħħu. Ġew irrappurtati, każijiet ta' TLS u reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR, tumour flare reaction), inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti li huma f'riskju ta' TLS u TFR huma 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 ċiklu jew waqt iż-żieda fid-doża, u għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

Limfoma taċ-ċelluli mantle
Monitoraġġ u evalwazzjoni bir-reqqa għal TFR huma rakkomandati. 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 ċm 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 analġeżiċi narkotiċi 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 follikulari
Monitoraġġ u evalwazzjoni bir-reqqa għal TFR huma rakkomandati. L-aggravament tat-tumur jista' jkun jixbah il-PD. Pazjenti li esperjenzaw TFR ta' grad 1 u 2 kienu trattati b'kortikosterojdi, NSAIDs u/jew analġesiċi narkotiċi 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 rakkomandati. Il-pazjenti għandhom ikunu idratati tajjeb u jirċievu profilassi għal TLS, flimkien ma' stampa tal-kimika tad-demm kull ġimgħa matul l-ewwel ċiklu jew għal żmien itwal, skont kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Ammont ta' tumur
Limfoma taċ-ċelluli mantle
Lenalidomide mhuwiex rakkomandat għat-trattament ta' pazjenti b'ammont għoli ta' tumur jekk għażliet ta' trattament alternattiv jkunu disponibbli.

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

(ara sezzjoni 5.1).

Avvenimenti avversi
Fi Studju MCL-002, matul ċiklu ta' 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 ċiklu 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 jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.2 għall-aġġustamenti fid-doża għal TFR. Ammont għoli ta' tumur ġie definit bħala mill-inqas leżjoni waħda b'dijametru ta' ≥5 ċm jew 3 leżjonijiet ta' ≥ 3 ċm.

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

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

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

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

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

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

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

0.21 –1.04 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna.

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

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

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

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

Bħala konsegwenza, il-proporzjon ta' benefiċċju/riskju ta' lenalidomide meta MDS tkun assoċjata ma' Del (5q) u ċitoġenetiċi 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'analiżi 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 oħrajn f'limfoma taċ-ċelluli mantle
F'limfoma taċ-ċelluli mantle, AML, tumuri malinni taċ-ċelluli B u kanċer tal-ġilda mhux melanoma (non-melanoma skin cancer, NMSC) huma riskji identifikati.

It-tieni tumuri malinni primarji f'limfoma follikulari
Fi studju kliniku tal-iNHL li kien jinkludi pazjenti b'limfoma follikulari ma 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 ematoloġiċi 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 ematoloġiċi flimkien ma' tumuri solidi (bl-esklużjoni ta' tumuri tal-ġilda li mhumiex melanoma) kienet 0.87 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab, meta

mqabbla ma' 1.17 għal kull 100 sena ta' trattament ta' persuna fil- pazjenti li kienu qed jirċievu 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 karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda jew karċinoma taċ-ċelluli bażali.

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

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

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

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

<u>*Infezzjoni bi jew mingħajr newtropenija*</u>
Pazjenti b'majeloma multipla huma suxxettibbli li jiżviluppaw infezzjonijiet li jinkludu pnewmonja. Rata ogħla ta' infezzjonijiet ġiet osservata b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone milli b'MPT f'pazjenti b'NDMM li mhumiex eliġibbli għal trapjant, u b'manteniment b'lenalidomide meta mqabbla ma' plaċebo 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.

<u>*Attivazzjoni mill-ġdid virali*</u>
Ġew irrappurtati każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid virali f'pazjenti li kienu qed jirċievu lenalidomide, li jinklużi każijiet serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus ta' herpes zoster jew tal-epatite B (hepatitis B virus, HBV).

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

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

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

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva
Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (multifocal leukoencephalopathy, PML), inklużi każijiet fatali, ġew irrapportati b'lenalidomide. PML ġiet irrapportata diversi xhur sa bosta snin wara t-trattament b'lenalidomide. Ġeneralment, każijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dexamethasone fl-istess ħin jew trattament b'kimoterapija immunosuppressiva oħra qabel. It-tobba għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti f'intervalli regolari u għandhom iqisu PML fid-dijanjożi differenzjali f'pazjenti b'sinjali jew b'sintomi newroloġiċi, konjittivi jew ta' mġiba ġodda 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 jaf bihom.

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

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

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata 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' mediċina oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni għal ħila tagħhom li jittolleraw lenalidomide flimkien ma' mediċina oħra, u għandha tingħata konsiderazzjoni għall-età, ISS stadju III, ECOG PS ≥ 2 jew CLcr < 60 mL/min (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Katarretti
Il-katarretti ġew irrappurtati bi frekwenza 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 eritropojetiċi, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jżidu r-riskju ta' trombożi, bħat-terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jintużaw bl-attenzjoni f'pazjenti b'majeloma multipla li jkunu qed jirċievu lenalidomide ma' dexamethasone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Kontraċettivi orali

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

Warfarin

L-għoti flimkien ta' dożi multipli ta' 10 mg ta' lenalidomide ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' dożi waħidhom ta' R- u S- warfarin. L-għoti flimkien ta' doża waħidha ta' 25 mg ta' warfarin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' lenalidomide. Madankollu, mhuwiex magħruf jekk hemmx interazzjoni waqt l-użu kliniku (trattament fl-istess ħin b'dexamethasone). Dexamethasone hu induttur minn dgħajjef sa moderat tal-enzimi u l-effett tiegħu fuq

warfarin mhuwiex magħruf. Il-monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjoni ta' warfarin hu rakkomandat matul it-trattament.

Digoxin

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

Statins

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

Dexamethasone

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni. Jekk it-tqala sseħħ f'mara trattata b'lenalidomide, it-trattament tirid jitwaqqaf u l-pazjenta tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir. Jekk it-tqala sseħħ f'sieħba ta' pazjent raġel li jkun qed jieħu lenalidomide, hu rakkomondat li s-sieħba tiġi riferuta għand tabib speċjalizzat jew li għandu esperjenza fit-teratoloġija għal evalwazzjoni u parir.

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

Tqala

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

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

Treddigħ

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

Fertilità

Studju dwar il-fertilità fil-firien b'dożi ta' lenalidomide sa 500 mg/kg (madwar 200 u 500 darba tad-dożi 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-ħila biex issuq u tħaddem magni

Lenalidomide għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Għeja kbira, sturdament, ngħas, vertiġiniu vista mċajpra kienu irrappurtati bl-użu ta' lenalidomide. Għalhekk, l- attenzjoni hi rakkomandata meta ssuq jew tħaddem il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li kellhom ASCT trattati b'manteniment b'lenalidomide
Ġie applikat approċċ konservattiv biex jiddetermina r-reazzjonijiet avversi minn CALGB 100104. Ir-reazzjonijiet avversi kif deskritt 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 deskritti f'Tabella 1 jistgħu jkunu ogħla 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 (≥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%), nażofarinġite (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-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (26.8% [26.8%]), għeja (22.8% [17.9%]), lewkopenija (22.8% [18.8%]) u anemija (21.0% [13.8%]).

Pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba li mhumiex eliġibbli għal trapjant li qed jirċievu lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone
Fl-istudju SWOG S0777, ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti (≥ 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: Għeja (73.7%), newropatija periferali (71.8%), tromboċitopenija (57.6%), stitikezza (56.1%), ipokalċimija (50.0%).

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant trattati b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone
Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti (≥5%) b'lenalidomide flimkien ma' doża baxxa ta' dexamethasone (Rd u Rd18) milli b'melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) kienu:
- Pnewmonja (9.8%)
- Insuffiċjenza tal-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%), għeja kbira (32.8%), uġigħ 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 ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li ma jkunux eliġibbli għal trapjant trattati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone
Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti (≥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:
- Newtropenija 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: newtropenija (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' fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, 353 pazjent b'majeloma multipla kienu esposti għall-kumbinazzjoni lenalidomide/dexamethasone u 351 għall-kumbinazzjoni plaċebo/dexamethasone.

L-iktar reazzjonijiet avversi serji osservati b'mod aktar frekwenti fil-kombinazzjoni lenalidomide/dexamethasone milli bi plaċebo/dexamethasone kienu:
- Tromboemboliżmu venuż (trombożi tal-vini profondi, emboliżmu pulmonari) (ara sezzjoni 4.4)
- Newtropenija ta' grad 4 (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

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

Limfoma taċ-ċelluli mantle

Il-profil globali tas-sigurtà ta' lenalidomide f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli mantle hu bbażat fuq data minn total ta' 254 pazjent minn studju MCL-002, ikkontrollat, ta' fażi 2, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (ara sezzjoni 5.1).
Barra minn hekk, Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina mill-istudju ta' appoġġ MCL-001 ġew inklużi fit-tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi serji osservati aktar ta' spiss fi studju MCL-002 (b'differenza ta' mill-inqas 2 punti perċentwali) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide meta mqabbla mal-parti tal-istudju ta' kontroll, kienu:
- 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 kienu newtropenija (50.9%), anemija (28.7%), dijarea (22.8%), għeja (21.0%), stitikezza (17.4%), deni u raxx (li jinkludi dermatite allerġika) (16.2%).

Fi Studju MCL-002 kien hemm żieda globali apparenti fi mwiet bikrija (fi żmien 20 ġimgħa). Pazjenti li kellhom ammont għoli ta' tumur fil-linja bażi kienu f'riskju akbar ta' mewt bikrija, 16/81 (20%) imwiet bikrija fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide u 2/28 (7%) imwiet bikrija fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Fi żmien 52 ġimgħa, il-figuri korrispondenti kienu 32/81 (39.5%) u 6/28 (21%) (ara sezzjoni 5.1).
Matul ċiklu 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 ċiklu 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 ċm fid-dijametru jew 3 leżjonijiet li jkunu ta' ≥3 ċm.

Limfoma follikulari

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' lenalidomide flimkien ma' rituximab f'pazjenti b'limfoma follikulari li kienu trattati fil-passat huwa bbażat fuq data minn 294 pazjent minn studju kkontrollat, fejn il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Fażi 3 NHL-007. Barra minn hekk, reazzjonijiet avversi minn mediċina mill-istudju ta' appoġġ NHL-008 ġew inklużi fit-Tabella 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-deni (2.7%)
- Emboliżmu pulmonari (2.7%)
- Pnewmonja (2.7%)

Fl-istudju NHL-007 ir-reazzjonijiet avversi osservati l-iktar ta' spiss fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide/rituximab imqabbla mal-parti tal-istudju dwar plaċebo/rituximab (bi frekwenza ogħla ta' mill-inqas 2% bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju) kienu newtropenija (58.2%), dijarea (30.8%), lewkopenija

(28.8%), stitikezza (21.9%), sogħla (21.9%) u għeja (21.9%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Sommarju tabulat għal monoterapija f'MM

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi/Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3−4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	Komuni ħafna Pnewmonja[◊,a], Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni newtropenika, Bronikite[◊], Influwenza[◊], Gastroenterite[◊], Sinusite, Nażofarinġite, Rinite Komuni Infezzjoni[◊], Infezzjoni fl-passaġġ tal-awrina[◊,*], Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Infezzjoni fil-pulmun[◊]	Komuni ħafna Pnewmonja[◊,a], Infezzjoni newtropenika Komuni Sepsis[◊,b], Batteremija, Infezzjoni fil-pulmun[◊], Infezzjoni batterjali fin-naħa t'isfel tal-passaġġ respiratorju, Bronkite[◊], Influwenza[◊], Gastroenterite[◊], Herpes zoster[◊], Infezzjoni[◊]
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku[◊,*]	
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	Komuni ħafna Newtropenija[^,◊], Newtropenija bid-deni[^,◊], Trombocitopenija[^,◊], Anemija, Lewkopenija[◊], Limfopenija	Komuni ħafna Newtropenija[^,◊], Newtropenija bid-deni[^,◊], Tromboċitopenija[^,◊], Anemija, Lewkopenija[◊], Limfopenija Komuni Panċitopenija[◊]
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	Komuni ħafna Ipokalemija	Komuni Ipokalemija, Deidratazzjoni
Disturbi fis-Sistema Nervuża	Komuni ħafna Parestesija Komuni Newropatija periferali[c]	Komuni Uġigħ ta' ras
Disturbi Vaskulari	Komuni Emboliżmu pulmonari[◊,*]	Komuni Trombożi tal-vini profondi[^,◊,d]

Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	Komuni ħafna Sogħla Komuni Qtugħ ta' nifs[◊], Imnieħer inixxi	Komuni Qtugħ ta' nifs[◊]
Disturbi Gastrointestinali	Komuni ħafna Dijarea, Stitikezza, Uġigħ addominali, Dardir Komuni Rimettar, Uġigħ addominali fin-naħa ta' fuq	Komuni Dijarea, Rimettar, Dardir
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	Komuni ħafna Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali	Komuni Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	Komuni ħafna Raxx, Ġilda xotta	Komuni Raxx, Ħakk
Disturbi Muskoluskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	Komuni ħafna Spażmi tal-muskoli Komuni Mijalġja, Uġigħ muskoloskeletriku	
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	Komuni ħafna Għeja kbira, Astenija, Deni	Komuni Għeja, Astenija

[◊] Reazzjonijiet avversi rrappurtati bħala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'NDMM li kellhom ASCT
* Japplika għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina biss
^ Ara sezzjoni 4.8 deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula
[a] It-terminu AE kombinat "Pnewmonja" jinkludi l-PTs li ġejjin: Bronkopnewmonja. Pnewmonja lobari, Pnewmonja pnewmoċistite jiroveci, Pnewmonja, Pnewmonja klebsiella, Pnewmonja legionella, Pnewmonja mikoplażmali, Pnewmonja pnewmokokkali, Pnewmonja streptokokkali, Pnewmonja virali, Disturb fil-pulmun, Pnewmonite
[b] It-terminu AE kombinat "Sepsis" jinkludi l-PTs li ġejjin: Sepsis batterjali, Sepsis pnewmokokkali, 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 "Trombożi tal-vini profondi" jinkludi l-PTs li ġejjin: Trombożi tal-vini profondi, Trombożi, Trombożi venuża

<u>*Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'MM*</u>

It-tabella li ġejja nkisbet minn data miġbura waqt provi kliniċi 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 kliniċi f'pazjenti b'majeloma multipla trattati b'lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone, dexamethasone, jew melphalan u prednisone

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	**L-ADRs kollha/Frekwenza**	**ADRs ta' Grad 3−4/Frekwenza**
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Komuni ħafna</u> Pnewmonja[◊,◊◊], Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju[◊], Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)[◊], Nażofarinġite, Frinġite, Bronkite[◊], Rinite <u>Komuni</u> Sepsis[◊,◊◊], Infezzjoni fil-pulmun[◊◊], Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina[◊◊], Sinusite[◊]	<u>Komuni</u> Pnewmonja[◊,◊◊], Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)[◊], Ċellulite (infjamazzjoni tat-tessuti ċellulari)[◊], Sepsis[◊,◊◊], Infezzjoni fil-pulmun[◊◊], Bronkite[◊], Infezzjoni fl-apparat respiratorju[◊◊], Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina[◊◊], Enterokolite infettiva
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<u>Mhux komuni</u> Karċinoma taċ-ċelluli bażali[^,◊], kanċer skwamuż tal-ġilda[^,◊,*]	<u>Komuni</u> Lewkimja majelodje akuta[◊], Sindrome majelodisplastiku[◊], Karċinoma tal-ġilda taċ-ċelluli skwamużi[^,◊,**] <u>Mhux komuni</u> Lewkimja akuta tat-tip taċ-ċelluli T[◊], Karċinoma taċ-ċelluli bażali[^,◊], Sindrome tal-Lisi tat-Tumur
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	<u>Komuni ħafna</u> Newtropenija[^,◊,◊◊], Trombaċitopenija[^,◊,◊◊], Anemija[◊], Disturb emorraġiku[^], Lewkopeniji, Limfopenija <u>Komuni</u> Newtropenija bid-deni[^,◊], Panċitopenija[◊] <u>Mhux komuni</u> Emolisi, Anemija emolitika awtoimmuni, Anemija emolitika	<u>Komuni ħafna</u> Newtropenija[^,◊,◊◊], Trombaċitopenija[^,◊,◊◊], 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> Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	<u>Komuni ħafna</u> Ipokalemija[◊,◊◊], Ipergliċemija, Ipogliċemija, Ipokalċemija[◊], Iponatremija[◊], Deidratazzjoni[◊◊], Nuqqas t'aptit[◊◊], Tnaqqis fil-piż <u>Komuni</u> Ipomanjesemija, Iperuikaemija, Iperkalċemija[+]	<u>Komuni</u> Ipokalemija[◊,◊◊], Ipergliċemija, Ipokalċemija[◊], Dijabete mellitus[◊], Ipofosfatemija, Iponatremija[◊], Iperurikemija, Gotta, Deidratazzjoni[◊◊], Nuqqas ta' aptit[◊◊], Tnaqqis fil-piż

Disturbi Psikjatriċi	Komuni ħafna Depressjoni, Nuqqas ta' rqad Mhux komuni Telf ta' libido	Komuni Dipressjoni, Nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-Sistema Nervuża	Komuni ħafna Newropatiji periferali◊◊, Parestesija, Sturdament◊◊, Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Uġigħ ta' ras Komuni Atassja, Indeboliment fil-bilanċ, Sinkope◊◊, Nevralġija, Disestesija	Komuni ħafna Newropatiji periferali◊◊ Komuni Inċident ċerebrovaskulari◊, Sturdament◊◊, Sinkope◊◊, Nevralġija Mhux komuni Emorraġija intrakranjali^, Attakk iskemiku temporanju, Iskemija ċerebrali
Disturbi fl-Għajnejn	Komuni ħafna Katarretti, Vista mċajpra Komuni Tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista	Komuni Katarretti Mhux komuni Għama
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	Komuni Tittarrax (Li tinkludi Ipoakusi), Żanżin fil-widnejn	
Disturbi fil-Qalb	Komuni Fibrillazzjoni atrijali◊,◊◊, Bradikardija Mhux komuni Arritmija, Titwil tal-QT, Taħbit mgħaġel atrijali, Extrasystoles ventrikulari	Komuni Infart mijokardijaku (li jinkludi dak akut)^,◊, Fibrillazzjoni atrijali◊,◊◊, Insuffiċjenza kardijaka konġestiva◊, Takikardija, Insuffiċjenza kardijaka◊,◊◊, Iskemija mijokardijaka◊
Disturbi Vaskulari	Komuni ħafna Avvenimenti tromboemboliċi venużi^, trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominanti^,◊,◊◊, Pressjoni baxxa◊◊ Komuni Pressjoni għolja, Ekkimożi^	Komuni ħafna Avvenimenti tromboemboliċi venużi^, trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari b'mod predominanti^,◊,◊◊ Komuni Vaskulite, Pressjoni baxxa◊◊, Pressjoni għolja Mhux komuni Iskemija, Iskemija periferali, Trombożi venuża intrakranjali tas-sinus
Disturbi respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	Komuni ħafna Dispnea◊,◊◊, Tinfaraġ^, Sogħla Komuni Disfonija	Komuni Problemi respiratorji◊, Dispneja◊,◊◊, Uġigħ plewritiku◊◊, Ipossija◊◊

Disturbi Gastrointestinali	<u>Komuni ħafna</u> Dijarea[◊,◊◊], Stitikezza[◊], Uġigħ addominali[◊◊], Nawseja, Rimettar[◊◊], Dispepsja, Ħalq xott, Stomatite <u>Komuni</u> Emorraġija gastrointestinali (li tinkludi emorraġija tar-rektum, emorraġija tal-murliti, emorraġija minn ulċera peptika u ħruġ ta' demm ġinġivali)[^,◊◊], Disfaġja <u>Mhux komuni</u> Kolite, Caecitis	<u>Komuni</u> Emorraġija gastrointestinali[^,◊,◊◊], Ostruzzjoni fil-musrana ż-żgħira[◊◊], Dijarea[◊◊], Stitikezza[◊], Uġigħ addominali[◊◊], Nawseja, Rimettar[◊◊]
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Komuni ħafna</u> Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase <u>Komuni</u> Ħsara epatoċellulari[◊◊], Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali[◊], Iperbilirubinemija <u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza tal-fwied[^]	<u>Komuni</u> Kolestasi[◊], Tossiċità tal-fwied, Ħsara epatoċellulari[◊◊], Żieda f'alanine aminotransferase, Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali[◊] <u>Mhux komuni</u> Insuffiċjenza tal-fwied[^]
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni ħafna</u> Raxx[◊◊], Ħakk <u>Komuni</u> Urtikarja, Iperidrosi, Ġilda xotta, Iperpigmentazzjoni tal-ġilda, Ekżema, Eritema <u>Mhux komuni</u> Raxx minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi[◊◊], Tibdil fil-kulur tal-ġilda, Reazzjoni ta' sensittività għad-dawl	<u>Komuni</u> Raxx[◊◊] <u>Mhux komuni</u> Raxx minħabba l-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi[◊◊]
Disturbi Muskolu-skeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni ħafna</u> Dgħufija fil-muskoli[◊◊], Spażmi tal-muskoli, Uġigħ fl-għadam[◊], Uġigħ u skonfort muskoluskeletriku u tat-tessut konnettiv (inkluż uġigħ fid-dahar[◊,◊◊]), Uġigħ fl-estremitajiet, Mijalġija, Artralġja[◊] <u>Komuni</u> Nefħa fil-ġogi	<u>Komuni</u> Dgħufija fil-muskoli[◊◊], uġigħ fl-għadam[◊], Uġigħ u skonfort muskoluskeletriku u tat-tessut konnettiv (inkluż uġigħ fid-dahar[◊,◊◊]) <u>Mhux komuni</u> Nefħa fil-ġogi

Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja	Komuni ħafna Insuffiċjenza tal-kliewi (li tinkludi dik akuta) ◊,◊◊ Komuni Ematurja^, Żamma tal-awrina, Inkontinenza urinarja Mhux komuni Sindrome ta' Fanconi miksub	Mhux komuni Nekrożi tubulari tal-kliewi
Disturbi fis-Sistema Riproduttiva u fis-Sider	Komuni Anormalità erettili	
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	Komuni ħafna Għeja kbira◊,◊◊, Edema (li tinkludi edema periferali), Deni◊,◊◊, Astenja, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni, sogħla, majalġja, uġigħ muskoloskeletriku, uġigħ ta' ras u tertir) Komuni Uġigħ fis-sider◊,◊◊, Letarġija	Komuni ħafna Għeja◊,◊◊ Komuni Edema periferali, Deni◊,◊◊, Astenja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna Żieda f'alkaline phosphatase fid-demm Komuni Żieda fil-proteina Ċ reattiva	
Korriment u Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura	Komuni Waqgħat, Kontużjoni^	

◊◊Reazzjonijiet avversi rrappurtati bħala serji fil-provi kliniċi f'pazjenti b'NDMM li kienu rċivew lenalidomide flimkien ma' bortezomib u dexamethasone

^Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

\+ Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina

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

** Kanċer skwamuż taċ-ċelluli tal-ġilda ġie rrappurtat fi prova klinika f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata 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 kliniċi 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	Komuni ħafna Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)◊	Komuni ħafna Pnewmonja◊ Komuni Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)◊, Bronkite
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	Komuni ħafna Trombocitopenija^,◊, Newtropenija^,◊, Anemija◊, Lewkopenija	Komuni ħafna Trombocitopenija^,◊, Newtropenija^,◊, Anemija◊, Lewkopenija Komuni Newtropenija bid-deni^,◊
Disturbi fis-Sistema Endokrinarja	Komuni ħafna Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	Komuni ħafna Tnaqqis fl-aptit Komuni Ammont eċċessiv ta' ħadid, Tnaqqis fil-piż	Komuni Ipergliċemija◊, Tnaqqis fl-aptit
Disturbi Psikjatriċi		Komuni Tibdil fil-burdata◊,~
Disturbi fis-Sistema Nervuża	Komuni ħafna Sturdament, Uġigħ ta' ras Komuni Parestesija	
Disturbi fil-Qalb		Komuni Infart mijokardjali akut^,◊, Fibrillazzjoni atrijali◊, Insuffiċjenza kardijaka◊
Disturbi Vaskulari	Komuni Pressjoni għolja, Ematoma	Komuni Avvenimenti tromboemboliċi venużi, trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari^,◊
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	Komuni ħafna Tinfaraġ^	
Disturbi Gastrointestinali	Komuni ħafna Dijarea◊, Uġigħ addominali (li jinkludi wġigħ fil-parti ta' fuq), Dardir, Stitikezza Komuni Ħalq xott, Dispepsja	Komuni Dijarea◊, Dardir, Uġigħ fis-snien
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	Komuni Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali	Komuni Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali

Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	<u>Komuni ħafna</u> Raxxijiet, Ġilda Xotta, Ħakk	<u>Komuni</u> Raxxijiet, Ħakk
Disturbi Muskoluskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	<u>Komuni ħafna</u> Spażmi tal-muskoli, Uġigħ muskoloskeletriku (li jinkludi wġigħ fid-dahar◊ u fl-estremitajiet), Artralġja, Majalġja	<u>Komuni</u> Uġigħ fid-dahar◊
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		<u>Komuni</u> Insuffiċjenza tal-kliewi◊
Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	<u>Komuni ħafna</u> Għeja, Edema periferali, sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni, sogħla, farinġite, mijalġja, uġigħ muskuloskeletriku, uġigħ ta' ras	<u>Komuni</u> Deni
Korriment, Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura		<u>Komuni</u> Waqgħat

^ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula
◊Avvenimenti avversi rrappurtati bħala serji fi provi kliniċi dwar sindromi majelodisplastiċi
~It-tibdil fil-burdata kien irrappurtat bħala avveniment avvers serju komuni fl-istudju ta' fażi 3 dwar sindromi majelodisplastiċi; ma kienx irrappurtat bħala avveniment avvers ta' grad 3 jew 4
Algoritmu applikat għall-inklużjoni fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC): L-avvenimenti avversi minħabba l-mediċina (ADRs) kollha li nkisbu mill-algoritmu mill-istudju ta' fażi 3 huma inklużi fl-SmPC tal-UE. Għal dawn l-ADRs, twettaq iċċekkjar addizzjonali tal- frekwenza tal-ADRs miksuba mill-algoritmu tal-istudju ta' fażi 2 u, jekk il-frekwenza tal-ADRs fl-istudju ta' fażi 2 kienet ogħla milli fl- istudju ta' fażi 3, l-avveniment kien inkluż fl-SmPC tal-UE fil-frekwenza li seħħ fl-istudju ta' fażi 2.
#Algoritmu applikat għal sindromi majelodisplastiċi:

- Studji ta' fażi 3 dwar sindromi majelodisplastiċi (popolazzjoni tas-sigurtà double-blind, differenza bejn lenalidomide 5/10 mg u plaċebo skont il-kors tad-dożaġġ inizjali li seħħ f'mill-inqas 2 individwi)
  - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw 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 żviluppaw 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 żviluppaw mit-trattament f'1% tal-individwi f'lenalidomide u mill-inqas differenza ta' 1% fil-proporzjon bejn lenalidomide u l-plaċebo.
- Studju ta' fażi 2 dwar sindromi majelodisplastiċi
  - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mit-trattament b'≥5% tal-individwi trattati b'lenalidomide
  - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li żviluppaw mit-trattament f'1% tal-individwi trattati b'lenalidomide
  - L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw 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 ħafna</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)◊, Nażofarinġite, Pnewmonja◊ <u>Komuni</u> Sinusitis	<u>Komuni</u> Infezzjonijiet batterjali, virali u fungali (li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi)◊, Pnewmonja◊
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur	<u>Komuni</u> Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur, Kanċer skwamuż tal-ġilda^,◊, Karċinoma taċ-ċelluli bażali^,◊

Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	Komuni ħafna Trombocitopenija^, Newtropenija^,◊, Lewkopenija◊, Anemija◊ Komuni Newtropenija bid-deni^,◊	Komuni ħafna Trombocitopenija^, Newtropenija^,◊, Anemija◊ Komuni Newtropenija bid-deni^,◊, Lewkopenija◊
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	Komuni ħafna Tnaqqis fl-aptit, Tnaqqis fil-piż Ipokalemija Komuni Deidratazzjoni◊	Komuni Deidratazzjoni◊, Iponatremija, Ipergliċemija
Disturbi Psikjatriċi	Komuni Insomnja	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	Komuni Tibdil fis-sens tat-togħma, Uġigħ ta' ras, Newropatija periferali	Komuni Newropatija sensorjali periferali, Letarġija
Disturbi fil-Widnejn u fis-Sistema Labirintika	Komuni Vertiġini	
Disturbi fil-Qalb		Komuni Infart mijokardjali (li jinkludi infart akut)^,◊, Insuffiċjenza kardijaka
Disturbi Vaskulari	Komuni Pressjoni għolja◊	Komuni Avvenimenti tromboemboliċi venużi◊, trombożi tal-vini profondi u emboliżmu pulmonari^,◊, Pressjoni baxxa◊
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	Komuni ħafna Dispnea◊	Komuni Dispnea◊
Disturbi Gastrointestinali	Komuni ħafna Dijarea◊, Dardir◊, Rimettar◊, Stitikezza Komuni Uġigħ addominali◊	Komuni ħafna Dijarea◊, Uġigħ addominali◊, Stitikezza
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	Komuni ħafna Raxxijiet (li jinkludu dermatite allerġika), Ħakk Komuni Għaraq matul il-lejl, Ġilda Xotta	Komuni Raxxijiet
Disturbi Muskoluskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	Komuni ħafna Spażmi tal-muskoli, Uġigħ fid-dahar Komuni Artralġja, Majalġja, Dgħufija fil-muskoli◊	Komuni Uġigħ fid-dahar, Dgħufija fil-muskoli◊, Artralġja, Uġigħ fl-estremitajiet
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		Komuni Insuffiċjenza tal-kliewi◊

Disturbi Ġenerali u Kondizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	Komuni ħafna Għeja, Astenja◊, Edema periferali, Sindrome ta' mard qisu influwenza (li jinkludi deni◊, sogħla) Komuni Tkexkix ta' bard	Komuni Deni◊, Astenija◊, Għeja

^ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

◊Avvenimenti avversi rrappurtati bħala serji fi provi kliniċi dwar limfoma taċ-ċelluli mantle Algoritmu applikat għal limfoma taċ-ċelluli mantle

- Studju ta' fażi 2, ikkontrollat, dwar limfoma taċ-ċelluli mantle
  - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw 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 żviluppaw 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 żviluppaw 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 waħda dwar limfoma taċ-ċelluli mantle
  - L-avvenimenti avversi kollha li żviluppaw mit-trattament b'≥ 5% tal-individwi
  - L-avvenimenti avversi kollha ta' grad 3 jew 4 li żviluppaw mit-trattament irrappurtati fi 2 jew aktar individwi
  - L-avvenimenti avversi serji kollha li żviluppaw mit-trattament irrappurtati fi 2 jew aktar individwi

Sommarju tabulat għal terapija kombinata f'FL

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3−4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	Komuni ħafna Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju Komuni Pnewmonja◊, Influwenza, Bronkite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni Pnewmonja◊, Sepsi◊, Infezzjoni fil-pulmun, Bronkite, Gastroenterite, Sinusite, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Ċellulite◊
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni ħafna Aggravament tat-tumur^ Komuni Karċinoma taċ-Ċelluli Skwamużi tal-Ġilda◊,^,+	Komuni Karċinoma taċ-ċelluli bażali^,◊
Disturbi tad-Demm u tas-Sistema Limfatika	Komuni ħafna Newtropenija^,◊, Anemija◊, Tromboċitopenija^, Lewkopenija** Limfopenija***	Komuni ħafna Newtropenija^,◊ Komuni Anemija◊, Tromboċitopenija^, Newtropenija bid-deni◊, Panċitopenija, Lewkopenija**, Limfopenija***
Disturbi fil-Metaboliżmu u n-Nutrizzjoni	Komuni ħafna Tnaqqis fl-aptit, Ipokalemija Komuni Ipofosfatemija, Deidratazzjoni	Komuni Deidratazzjoni, Iperkalċemija◊, Ipokalemija, Ipofosfatemija, Iperurikemija

Disturbi Psikjatriċi	Komuni Depressjoni, Nuqqas ta' rqad	
Disturbi fis-Sistema Nervuża	Komuni ħafna Uġigħ ta' ras, Sturdament Komuni Newropatija periferali sensorjali, Indeboliment fis-sens tat-togħma	Komuni Sinkope
Disturbi fil-Qalb	Mhux komuni Arritmija◊	
Disturbi Vaskulari	Komuni Pressjoni baxxa	Komuni Emboliżmu pulmonari ^,◊, Pressjoni baxxa
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	Komuni ħafna Dispnea◊, Sogħla, Komuni Uġigħ orofarinġeali, Disfonija	Komuni Dispnea◊
Disturbi Gastrointestinali	Komuni ħafna Uġigħ addominali◊, Dijarea, Stitikezza, Dardir, Rimettar, Dispepsja Komuni Uġigħ fil-parti ta' fuq tal-addome, Stomatite, Ħalq xott	Komuni Uġigħ addominali◊, Dijarea, Stitikezza, Stomatite
Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda	Komuni ħafna Raxx*, Ħakk Komuni Ġilda xotta, Għaraq matul il-lejl, Ħmura	Komuni Raxx*, Ħakk
Disturbi Muskoluskeletriċi u tat-Tessuti Konnettivi	Komuni ħafna Spażmi tal-muskoli, Uġigħ fid-dahar, Artralġja Komuni Uġigħ fl-estremitajiet, Dgħufija fil-muskoli, Uġigħ muskoloskeletriku, Majalġja, Uġigħ fl-għonq	Komuni Dgħufija fil-muskoli, Uġigħ fl-għonq
Disturbi fil-Kliewi u fis-Sistema Urinarja		Komuni Ħsara akuta tal-kliewi◊
Disturbi Ġenerali u Kundizzjonijiet ta' Mnejn Jingħata	Komuni ħafna Deni, Għeja, Astenja, Edima periferika Komuni Telqa, Tkexkix ta' bard	Komuni Għeja, Astenija
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna Żieda fl-alanine aminotransferase Komuni Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-Bilirubina fid-Demm	

^ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi
magħżula Algoritmu applikat għal limfoma follikulari:
Prova Kkontrollata ta' Fażi 3:

- ADRs ta' NHL-007- L-avvenimenti avversi (AEs) kollha li żviluppaw mit-trattament b'≥5.0% tal-individwi fil-parti

tal-istudju b'lenalidomide/rituximab u mill-inqas frekwenza ogħla (%) ta' 2.0% fil-grupp b'Len mqabbla mal-grupp ta' kontroll - (Il-popolazzjoni ta' sigurtà)

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

Prova FL ta' fażi 3 b'parti waħda:

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

◊Avvenimenti avversi rrappurtati bħala serji fi provi kliniċi dwar limfoma follikulari

+Japplika biss għal reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina

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

**Lewkopenija tinkludi PT lewkopenija u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm

***Limfopenija tinkludi PT limfopenija u tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti

<u>Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi wara t-tqegħid fis-suq</u>

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 irrappurtati fl-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti trattati b'lenalidomide

Sistema tal-Klassifika tal-Organi / Terminu Ppreferut	L-ADRs kollha/Frekwenza	ADRs ta' Grad 3−4/Frekwenza
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	<u>Mhux magħrufa</u> Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B	<u>Mhux magħrufa</u> Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster u l-attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B
Neoplażmi Beninni, Malinni u dawk Mhux Speċifikati (inklużi ċesti 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> Ipertirojdiżmu	
Disturbi Respiratorji, Toraċiċi u Medjastinali	<u>Mhux komuni</u> Pressjoni għolja pulmonari	<u>Rari</u> Pressjoni għolja pulmonari <u>Mhux magħrufa</u> Pnewmonite interstizjali
Disturbi Gastrointestinali		<u>Mhux magħrufa</u> Pankreatite, Perforazzjoni gastrointestinali (li tinkludi perforazzjonijiet divertikulari, intestinali u tal-musrana l-kbira)^
Disturbi fil-Fwied u fil-Marrara	<u>Mhux magħrufa</u> Insuffiċjenza akuta tal-fwied^, Epatite tossika^, Epatite ċitolitika^, Epatite kolestatika^, Epatite ċitolitika mħallta/kolestatika^	<u>Mhux magħrufa</u> Indeboliment akut tal-fwied^, Epatite tossika^

Disturbi fil-Ġilda u fit-Tessuti ta' Taħt il-Ġilda		Mhux komuni Anġjoedema Rari Sindrome ta' Stevens-Johnson^, Nekrolisi epidermali tossika^ Mhux magħrufa Vaskulite lewkoċitoklastika, Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi^

^ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

Newtropenija u tromboċitopenija

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li kellhom ASCT trattati b'manteniment b'lenalidomide
Manteniment b'lenalidomide wara ASCT hu assoċjat ma' frekwenza ogħla 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 irrappurtati f'2.2% tal-pazjenti f'CALGB 100104 u 2.4% tal-pazjenti f'IFM 2005- 02, rispettivament. Newtropenija bid-deni ta' grad 4 ġiet irrappurtata fi frekwenzi simili fil-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment b'lenalidomide meta mqabbla mal-partijiet tal-istudju dwar il-manteniment bi 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 assoċjat ma' frekwenza ogħla 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 eliġibbli għal trapjant li qed jirċievu 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 irrappurtata fi frekwenzi simili fil-fergħa RVd meta mqabbel mal-fergħa Rd (0.0% kontra 0.4%).

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

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eliġibbli għal trapjant trattati b'lenalidomide flimkien ma' dexamethasone
Il-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba hi assoċjata 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 assoċjata ma' frekwenza aktar baxxa ta' tromboċitopenija ta' grad 3 u 4 (8.1% f'Rd u Rd18) meta mqabbla ma' MPT (11.1%).

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba: pazjenti li mhumiex eliġibbli 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 assoċjata ma' frekwenza ogħla ta' newtropenija ta' grad 4 (34.1% f'MPR+R/MPR+p) meta mqabbla ma' MPp+p (7.8%). Kien hemm frekwenza ogħla ta' newtropenija bid-deni ta' grad 4 (1.7% f'MPR+R/MPR+p meta mqabbla ma' 0.0% f'MPp+p).

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

Majeloma multipla: pazjenti b'mill-inqas terapija waħda fil-passat
Il-kumbinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla hi marbuta ma' inċidenza ogħla 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- placebo/dexamethasone).

Il-kumbinazzjoni ta' lenalidomide ma' dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla hi marbuta ma' inċidenza 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' inċidenza 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 kienu osservati fi 2.2% ta'pazjenti trattati b'lenalidomide meta mqabbla ma' 0.0% f'pazjenti fuq plaċebo). Lenalidomide hu assoċjat ma' inċidenza 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' inċidenza 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' inċidenza 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' inċidenza 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).

Tromboemboliżmu venuż
Żieda fir-riskju ta' DVT u PE hija assoċjata mal-użu tal-kombinazzjoni ta' lenalidomide ma'

dexamethasone f'pazjenti b'majeloma multipla, u fi grad anqas, f'pazjenti trattati b'lenalidomide flimkien ma' melphalan u prednisone jew f'pazjenti b'majeloma multipla, sindromi majelodisplastiċi u limfoma taċ-ċelluli mantle ikkurati b'lenalidomide mogħti waħdu (ara sezzjoni 4.5).
L-għoti fl-istess ħin ta' sustanzi eritropojetiċi jew storja medika ta' DVT, jistgħu wkoll iżidu r-riskju trombotiku f'dawn il-pazjenti.

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

Disturbi emorraġiċi
Disturbi emorraġiċi huma elenkati taħt diversi klassijiet tal-organi tas-sistema: Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika; disturbi fis-sistema nervuża (emorraġija intrakranjali); disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali (tinfaraġ); disturbi gastrointestinali (emorraġija ġinġivali, emorraġija tal-murliti, emorraġija tar-rektum, disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja (ematurja); korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura (kontużjoni) u disturbi vaskulari (ekkimożi).

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

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

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

Sindromi majelodisplastiċi
Varjabbli fil-linja bażi li jinkludu ċitoġenetiċi 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 ċitoġenetika waħda addizzjonali u 38.6% f'pazjenti b'karjotip kumpless.
F'analiżi 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 ġiet osservata fost pazjenti li kisbu rispons ta' indipendenza mit-trasfużjoni (TI) (11.1%) meta mqabbla ma' individwi li ma rrispondewx (34.8%).

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

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

Disturbi tat-tirojde
Każijiet ta' ipotirojdiżmu u każijiet 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-linja bażi (mill-inqas leżjoni waħda li tkun ta' ≥ 7 ċm fl-itwal dijametru), jistgħu jkunu f'riskju ta' TFR. Fi Studju MCL-002, TLS ġiet irrappurtata għal pazjent wieħed f'kull waħda miż-żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura. Fl-istudju ta' appoġġ MCL-001, madwar 10% tal-individwi kellhom TFR; ir-rapporti kollha kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità, u kollha ġew evalwati bħala li kienu relatati mal-kura. Il-maġġoranza tal-avvenimenti 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) irrappurtati fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab seħħew matul l-ewwel żewġ ċikli tal-kura. Pazjent b'FL wieħed fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab kellu avveniment ta' TFR ta' Grad 3 kontra l-ebda pazjent fil-parti tal-istudju bi 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 seħħ f'2 pazjenti b'FL (1.4%) fil-parti tal-istudju b'lenalidomide/rituximab u fl-ebda pazjent b'FL fil-parti tal-istudju bi plaċebo/rituximab; l-ebda wieħed mill-pazjenti ma kellu avveniment ta' Grad 3 jew 4. TLS seħħ f'pazjent b'FL 1 (0.6%) fl-istudju NHL-008. Dan l-avveniment wieħed kien identifikat bħala reazzjoni avversa serja ta' Grad 3. Għall-istudju NHL-007 l-ebda pazjent ma kellu jieqaf mit-terapija b'lenalidomide/rituximab minħabba TFR jew TLS.

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

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza speċifika fl-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' lenalidomide fil-pazjenti, għalkemm fl-istudji dwar il-medda tad-doża, xi pazjenti kienu esposti sa 150 mg, u fi studji dwar dożi waħidhom, xi pazjenti kienu esposti għal doża sa 400 mg. It-tossiċità li tillimita d-doża f'dawn l-istudji kienet essenzjalment ematoloġika. F'każ ta' doża eċċessiva, kura ta' appoġġ hi rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lenalidomide jeħel direttament ma' cereblon, komponent ta' kumpless tal-enzimi cullin ring E3 ubiquitin ligase li jinkludi proteina li teħel mal-ħsara f'deoxyribonucleic acid (DNA) 1(DDB1), cullin 4

(CUL4), u regulatur ta' cullins 1 (Roc1). F'ċelluli ematopojetiċi, lenalidomide billi jintrabat ma' cereblon jirrekluta proteini substrati Aiolos u Ikaros, fatturi traskrizzjonali limfojdi, u dan iwassal għall-ubikwitinazzjoni u d-degradazzjoni sussegwenti tagħhom li tirriżulta f'effetti ċitossiċi u immunomodulatorji diretti.

B'mod speċifiku, lenalidomide jinibixxi l-proliferazzjoni u jżid l-apotożi ta' ċerti ċelluli ematopojetiċi tat-tumur (inkluż ċelluli tat-tumur MM fil-plażma, ċelluli tat-tumur ta' limfoma follikulari u dawk bit-tħassir ta' kromożoma 5), iżid l-immunità mmedjata miċ-ċelluli permezz taċ-ċelluli T u Qattiela 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 iżżid ADCC u l-apoptożi diretta tat-tumur fiċ-ċelluli ta' limfoma follikulari.
Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' lenalidomide jinkludi wkoll attivitajiet addizzjonali bħal propjetajiet antianġjoġeniċi u proeritropojetiċi. Lenalidomide jinibixxi l-anġjoġenesi billi jibblokka l-migrazzjoni u l-adeżjoni taċ-ċelluli endoteljali u l-formazzjoni ta' arterji u vini ta' daqs mikro, iżid il-produzzjoni ta' emoglobina fetali minn ċelluli staminali ematopoejetiċi CD34+, u jinibixxi l-produzzjoni ta' ċitokini proinfjammatorji (pereżempju, TNF-α u IL-6) minn monoċiti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lenalidomide ġew evalwati f'sitt studji ta' fażi 3 f'majeloma multipla ddijanjostikata għall-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 deskritt hawn taħt.

Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba

Manteniment b'lenalidomide f'pazjenti li kellhom ASCT

L-effikaċja u s-sigurtà tal-manteniment b'lenalidomide ġie evalwat f'żewġ studji multiċentriċi ta' fażi 3, li fihom il-parteċipanti 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 eliġibbli.

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

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

L-istudju kien *unblinded* fuq ir-rakkomandazzjonijiet tal-kumitat tal-monitoraġġ tad-data wara li nqabeż il-limitu għal analiżi interim ippjanata 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 ppjanata minn qabel, bl-użu tad-data tal-għeluq tas-17 Diċembru, 2009 (15.5 xhur ta' segwitu) wrew tnaqqis ta' 62% fir-riskju tal-progressjoni tal- marda jew mewt favur lenalidomide (HR = 0.38; 95% CI 0.27, 0.54; $p < 0.001$). Il-PFS medjan globali kien ta'

33.9 xhur (95% CI NE, NE) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 19.0-il 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'Tabella 7.

Tabella 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' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; max = massimu; min = minimu; NE = ma tistax issir stima; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni;
[a] Il-medjan hu bbażat fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.
[b] Il-95% CI madwar il-medjan.
[c] Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.
[d] Il-valur p hu bbażat fuq it-test log-rank mhux stratifikat tad-differenzai fil-kurva ta' Kaplan-Meier bejn il-partijiet tal-istudju indikati dwar il-kura.
[e] Punt tat-tmiem esploratorju (PFS2). Lenalidomide riċevut minn individwi fil-parti tal-istudju dwar plaċebo, li qalbu qabel PD meta sar l-*unblinding* tal-istudju, ma ġiex ikkunsidrat bħala terapija sekondarja.
[f] Segwitu medjan wara ASCT għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin.
Data tal-għeluq: 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 rispons ta' marda stabbli fil-ħin tal-irkupru ematoloġiku kienu eliġibbli. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew lenalidomide jew kura ta' manteniment bi plaċebo (10 mg darba kuljum f'jiem 1-28 ta' ċiklu ripetut ta' 28 jum li żdiedu għal sa 15-il mg darba kuljum wara 3 xhur fl-assenza ta' tossiċità li tillimita d-doża) wara 2 korsijiet ta' konsolidazzjoni b'lenalidomide (25 mg/jum, jiem 1-21 ta' ċiklu ta' 28 jum). Il-kura kellha titkompla sal-progressjoni tal-marda.

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

L-istudju kien *unblinded* fuq ir-rakkomandazzjonijiet 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 plaċebo 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-għeluq tas-7 ta' Lulju, 2010 (31.4 xhur ta' segwitu), urew tnaqqis ta' 48% fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew il-mewt, favur lenalidomide (HR = 0.52; 95% CI 0.41, 0.66; p < 0.001). Il-PFS medjan globali tas-

sopravivenza kien ta' 40.1 xhur (95% CI 35.7, 42.4) fil-parti tal-istudju dwar lenalidomide, kontra 22.8 xhur (95% CI 20.7, 27.4) fil-parti tal-istudju dwar il-plaċebo.

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

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

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

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

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/m^2 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' ċikli ripetuti ta' 28 jum sa sitt ċikli ta' 28 jum (24 ġimgħa). Il-pazjenti fiż-żewġ fergħat ħadu Rd kontinwu: lenalidomide 25 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1-21, u dexamethasone 40 mg/jum mill-ħalq f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum. Il-kura kellha titkompla sal-progressjoni tal-marda.

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

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

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

Tabella 8. Sommarju tad-data tal-effikaċja globali

	Kura inizjali	
	RVd (ċikli ta' 3 ġimgħat x 8) (N = 263)	**Rd (ċikli ta' 4 ġimgħat x 6) (N = 260)**
PFS evalwata mill-IRAC (xhur)		
Żmien PFS medjan[a], xhur (95% CI)[b]	**41.7** (33.1, 51.5)	**29.7** (24.2, 37.8)
HR [95% CI][c]; valur p[d]	**0.76** (0.62, 0.94); 0.010	
Sopravivenza globali (xhur)		
Żmien OS medjan[a], xhur (95% CI)[b]	**89.**1 (76.1, NE)	**67.2** (58.4, 90.8)
HR [95% CI][c]; valur p[d]	**0.72** (0.56, 0.94); 0.013	
Rispons – n (%)		
Rispons globali: CR, VGPR, jew PR	199 (75.7)	170 (65.4)
≥ VGPR	153 (58.2)	83 (31.9)
Segwitu (xhur)		
Medjan[e] (min, mass): il-pazjenti kollha	61.6 (0.2, 99.4)	59.4 (0.4, 99.1)

CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu; mass = massimu; min = minimu; NE = ma tistax issir stima; OS = sopravivenza globali; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni.
[a] Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.
[b] Two-sided 95% CI madwar iż-żmiem medjan.
[c] Ibbażat fuq il-mudell mhux stratifikat ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-fergħat tal-kura (RVd:Rd).
[d] Il-valur p hu bbażat fuq log-rank test mhux stratifikat.
[e] Is-segwitu medjan kien ikkalkulat mid-data tal-għażla b'mod każwali.
Data sa meta nġabret id-data = 01 ta' Diċ 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 ħajjin) ikomplu juru vantaġġ fl-OS li jiffavorixxi lil RVd: HR = 0.73 (95% CI 0.57, 0.94; p = 0.014). Il-proporzjon ta' individwi ħajjin wara 7 snin kien ta' 54.7% fil-fergħa ta' RVd, kontra 44.7% fil-fergħa ta' Rd.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide ġiet evalwata fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, miftuħ, bi 3 partijiet (MM-020) ta' pazjenti li kellhom mill- inqas 65 sena jew aktar jew, jekk kellhom inqas minn 65 sena, ma kinux kandidati għal trapjant ta' ċelluli staminali minħabba li rrifjutaw li 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 ċiklu ta' 28 jum [72 ġimgħa, il-parti tal-istudju dwar Rd18]) ma' melphalan, prednisone u thalidomide (MPT) għal massimu ta' tnax-il ċiklu ta' 42 jum (72 ġimgħa). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1:1) għal 1 mit-3 partijiet tal- istudju dwar il-kura. Il-pazjenti ġew stratifikati fl-għażla b'mod każwali skont l-età (≤ 75 kontra > 75 sena), stadju (Stadji ISS I u II kontra Stadju III), u l-pajjiż.

Il-pazjenti fil-partijiet tal-istudju dwar Rd u Rd18 ħadu lenalidomide 25 mg darba kuljum f'jiem 1 sa 21 ta' ċikli ta' 28 jum skont il-parti tal-istudju tal-protokoll. Dexamethasone 40 mg ġie ddożat darba kuljum f'jiem 1, 8, 15, u 22 ta' kull ċiklu ta' 28 jum. Id-doża tal-bidu u l-kors għal Rd u Rd18 ġew aġġustati skont l-età u l-funzjoni tal-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 ċiklu 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-effikaċja primarja fl-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS). B'kollox, 1,623 pazjent ġew irreġistrati fl-istudju, b'535 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd, 541 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Rd18 u 547 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal MPT. Id-demografika u karatteristiċi fil-linja bażi relatati mal-marda tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet tal-istudju kollha. B'mod ġenerali, individwi fl-istudju kellhom marda fi stat avvanzat: mill-

popolazzjoni totali fl-istudju, 41% kellhom ISS fi stadju III, 9% kellhom insuffiċjenza severa tal- kliewi (tneħħija tal-krejatinina [CLcr] ta' < 30 mL/min). Il-medjan tal-età kien 73 sena fit-3 partijiet tal-istudju.

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

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

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
PFS evalwat mill-Investigatur (xhur)			
Medjan[a] żmien PFS, xhur (95% CI)[b]	26.0 (20.7, 29.7)	21.0 (19.7, 22.4)	21.9 (19.8, 23.9)
HR [95% CI][c]; valur p[d]			
Rd vs MPT	0.69 (0.59, 0.80); < 0.001		
Rd vs Rd18	0.71 (0.61, 0.83); < 0.001		
Rd18 vs MPT	0.99 (0.86, 1.14); 0.866		
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' kunfidenza; CR = rispons sħiħ; d = doża baxxa ta' dexamethasone; HR = proporzjon ta' periklu; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC (Independent Response Adjudication Committee) = Kumitat ta' Aġġudikazzjoni Indipendenti dwar ir-Rispons; M = melphalan; max = massimu; min = minimu; NE = mhux estimabbli; OS = sopravivenza globali; P = prednisone; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni;
PR = rispons parzjali; R = lenalidomide; Rd = Rd mogħti sad-dokumentazzjoni ta' marda progressiva; Rd18 = Rd mogħti għal ≤ 18-il ċiklu; SE = żball standard; T = thalidomide; VGPR = rispons parzjali tajjeb ħafna; vs = kontra.
[a] Il-medjan hu bbażat fuq stima ta' Kaplan-Meier.
[b] Il-95% CI madwar il-medjan.
[c] Ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox li qabbel il-funzjonijiet tal-periklu assoċjati mal-parti tal-istudju indikati dwar il-kura.
[d] Il-valur p hu bbażat fuq it-test log-rank mhux stratifikat tad-differenzi fil-kurva ta' Kaplan-Meier bejn il-partijiet tal-istudju indikati dwar il-kura.
[e] Punt aħħari esploratorju (PFS2)
[f] Il-medjan hu l-istatistika univarjata mingħajr aġġustament għaċ-ċensura.
[g] L-aħjar evalwazzjoni ta' rispons aġġudikat matul il-fażi ta' kura tal-istudju (għad-definizzjonijiet ta' kull kategorija ta' rispons, Data tal-għeluq għad-data = 24 ta' Mejju, 2013).
[h] Data nqagħtet 24 ta' Mejju, 2013

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lenalidomide ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, li fih il- parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, bi 3 partijiet (MM-015), ta' pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar u kellhom 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'kollox, 459 pazjent ġew irreġistrati fl-istudju, b'152 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal MPR+R, 153 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal MPR+p u 154 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal MPp+p. Il-karatteristiċi tad-demografika u tal-linja bażi assoċjata ma' mard tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb fit-3 partijiet kollha tal-istudju; b'mod sinifikanti, madwar 50% tal-pazjenti rreġistrati f'kull parti tal-istudju kellhom il-karatteristiċi li ġejjin; ISS ta' Fażi III, u tneħħija tal-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'analiżi ta' PFS, PFS2, OS billi ntużat id-data tal-għeluq ta' April 2013 fejn il-medjan ta' żmien ta' segwitu għall-individwi kollha li baqgħu ħajjin kien ta' 62.4 xhur, ir-riżultati tal-istudju huma ppreżentati f'Tabella 10.

Tabella 10. Sommarju tad-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) ¤			
Medjan[a] żmien PFS2, xhur (95% CI)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.70 (0.54, 0.92); 0.009		
MPR+R vs MPR+p	0.77 (0.59, 1.02); 0.065		
MPR+p vs MPp +p	0.92 (0.71, 1.19); 0.051		
Sopravivenza globali (xhur)			
Medjan[a] żmien OS, xhur (95% CI)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
HR [95% CI]; valur p			
MPR+R vs MPp+p	0.95 (0.70, 1.29); 0.736		
MPR+R vs MPR+p	0.88 (0.65, 1.20); 0.43		
MPR+p vs MPp +p	1.07 (0.79, 1.45); 0.67		
Segwitu (xhur)			
Medjan (min, max): il-pazjenti kollha	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
Rispons għal Majeloma Evalwat mill-Investigatur n (%)			

CR	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
PR	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48.7)
Marda Stabbli (SD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
Rispons Ma Setax Jiġi Evalwat (NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
Tul ta' Rispons Evalwat mill-Investigatur (CR+PR) (xhur)			
Medjan[a] (95% CI)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons sħiħ; 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 stabbli; VGPR = rispons parzjali tajjeb ħafna.

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

PFS2 (punt aħħari esploratorju) ġie definit għall-pazjenti kollha (ITT) bħala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali sal-bidu tat-3et linja ta' terpaija kontra l-majeloma (AMT) jew mewt għall-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali

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

Studju ta' fażi 3 (ECOG E4A03), miftuħ, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku, sar fuq 445 pazjenti li kienu ddijanjostikati għall-ewwel darba b'majeloma multipla; 222 pazjent intgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-parteċipanti rċivew lenalidomide/doża baxxa ta' dexamethasone, u 223 ntgħażlu b'mod każwali fil-parti tal-istudju fejn il-parteċipanti 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' ċikli. 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'analiżi *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 ddijanjostikata għall-ewwel darba, b'follow-up medjan ta' sa 72.3 ġimgħa.

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

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

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

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 ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo/dexamethasone (plaċebo/dex) ħadu kapsula 1 tal-plaċebo f'jiem 1 sa 28 f'kull ċiklu ta' 28 jum. Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi tal-kura ħadu 40 mg ta' dexamethasone mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4, 9 sa 12, u 17 sa 20 f'kull ċiklu ta' 28 jum għall-ewwel 4 ċikli tat-terapija. Id-doża ta' dexamethasone tnaqqset għal 40 mg mill-ħalq darba kuljum f'jiem 1 sa 4 f'kull ċiklu ta' 28 jum wara l-ewwel 4 ċikli tat-terapija. Fiż-żewġ studji, il- kura kellha tkompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda. Fiż-żewġ studji, aġġustamenti tad- doża kienu permessi, ibbażati fuq ir-riżultati kliniċi u tal-laboratorju.

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

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

L-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 tal-effikaċja primarja, TTP (il-medjan tat-tul ta' segwitu kien ta' 98.0 ġimgħa). Ir-rati ta' rispons sħiħ u rispons totali fil-parti tal-istudju ta' len/dex kienu wkoll ogħla b'mod sinifikanti mill-parti tal-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-kumbinazzjoni b'len/dex.

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

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

Riżultat Aħħari	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Żmien għall-avveniment			**HR [95% CI], valur p[a]**
Żmien sal-progressjoni Medjan [95% CI], ġimgħat	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], ġimgħat	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], ġimgħat Rata ta' sopravivenza totali wara sena	164.3 [145.1,192.6] 82%	136.4 [113.1, 161.7] 75%	0.833 [0.687, 1.009], p = 0.045
Rata ta' rispons			**Proporzjon tal-odds [95% CI], valur p[b]**
Rispons totali [n, %] Rispons sħiħ [n, %]	212 (60.1) 58 (16.4)	75 (21.4) 11 (3.1)	5.53 [3.97, 7.71], p < 0.001 6.08 [3.13, 11.80], p < 0.001

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

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

Sindromi majelodisplastiċi

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

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

Fi studju MDS-004, li fih 205 pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u indaqs biex jirċievu lenalidomide 10 mg, 5 mg jew plaċebo, l-analiżi tal-effikaċja primarja kienet tikkonsisti minn paragun tar-rati ta' rispons ta' indipendenza mit-trasfużjoni tal-partijiet tal-istudju dwar dożi ta' 10 mg u 5 mg lenalidomide kontra l-parti tal-istudju dwar il-plaċebo (fażi double-blind minn 16 sa 52 ġimgħa u open label sa total ta' 156 ġimgħa). Pazjenti li ma kellhomx evidenza ta' mill-inqas rispons eritrojde żgħir wara 16-il ġimgħa kellhom jitwaqqfu mill-kura. Pazjenti li kellhom evidenza ta' mill-inqas rispons eritrojde żgħir setgħu jkomplu t-terapija sakemm isseħħ rikaduta eritrojde, progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti li inizjalment irċivew plaċebo jew 5 mg lenalidomide u ma kisbux
mill-inqas rispons żgħir eritrojde wara 16-il ġimgħat ta' kura kienu permessi li jaqilbu minn plaċebo għal 5 mg ta' lenalidomide jew ikomplu bil-kura b'lenalidomide f'doża 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 ematopoietiku f'individwi b'sindromi majelodisplastiċi b'riskju-baxx jew intermedju-1.

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

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

† Individwi kkurati b'lenalidomide 10 mg f'21 jum ta' ċikli ta' 28 jum
†† Individwi kkurati b'lenalidomide 5 mg fi 28 jum ta' ċikli ta' 28 jum
* Il-maġġoranza ta' pazjenti fuq plaċebo waqqfu l-kura double-blind minħabba nuqqas ta' effikaċja wara 16-il ġimgħa ta' kura qabel ma daħlu fil-fażi open label
# Assoċjat ma' żieda fl-Hgb ta' ≥ 1g/dL
∞ Ma ntlaħaqx (i.e. il-medjan ma ntlaħaqx)

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

Punti aħħarin addizzjonali tal-istudju kienu jinkludu rispons ċitoġeniku (fil-parti tal-istudju dwar doża ta' 10 mg, ġew osservati risponsi ċitoġeniċi maġġuri u minuri fi 30.0% u 24.0% tal-individwi, rispettivament), evalwazzjoni ta' Kwalità tal-Ħajja Assoċjata mas-Saħħa (HRQoL) u progressjoni għal lewkimja majelojde akuta. Ir-riżultati tar-rispons 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 ġimgħat. Il-medjan tat-tul ta' żmien għal indipendenza mit-trasfużjoni kien ta' 114.4 ġimgħat. Il-medjan taż-żieda fl-emoglobina (Hgb) kien ta' 5.6 g/dL. Risponsi ċitoġeniċi maġġuri u minuri ġew osservati f'40.9% u 30.7% tal-individwi, rispettivament.

Proporzjon kbir ta' individwi li rreġistraw f'MDS-003 (72.9%) u MDS-004 (52.7%) irċivew mediċini 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' fażi 2, multiċentriku, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, kontra mediċina waħda tal-għażla tal-investigatur, f'pazjenti li kienu refrattarji għall-aħħar kors tagħhom jew li kienu rkadew minn darba sa tliet darbiet (studju MCL-002).
Pazjenti li kellhom mill-inqas 18-il sena b'limfoma taċ-ċelluli mantle li kienet ippruvata b'mod istoloġiku u mard li seta jitkejjel permezz ta' CT, ġew irreġistrati. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu rċivew kura adegwata fil-passat b'mill-inqas kors wieħed fil-passat ta' kimoterapija kombinata. Barra minn hekk, il-pazjenti kellhom ikunu ineliġibbli 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 għall-parti tal-istudju dwar il-kontroll. Il-kura magħżula mill-investigatur intgħażlet qabel l-għażla b'mod każwali u kienet tikkonsisti f'monoterapija jew bi chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine, jew b'gemcitabine.

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

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

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

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

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

	Parti tal-istudju dwar lenalidomide N = 170	**Parti tal-istudju dwar il-kontroll** N = 84
PFS		
PFS, medjan[a] [95% CI][b] (ġimgħat)	37.6 [24.0, 52.6]	22.7 [15.9, 30.1]
HR sekwenzjali [95% CI][e]	0.61 [0.44, 0.84]	
Log-rank test sekwenzjali, valur p[e]	0.004	
Rispons[a], n (%)		
Rispons sħiħ (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' kunfidenza; CRR = rata ta' rispons komplet; CR = rispons komplet; CRu = rispons komplet mhux ikkonfermat; DMC = Data Monitoring Committee (Kumitat ta' Monitoraġġ); ITT = intenzjoni li jiġu kkurati; HR = proporzjon ta' periklu; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Indiċi Pronjostiku Internazzjonali ta' Limfoma taċ-ċelluli mantle; NA = mhux applikabbli; ORR = rata ta' rispons globali; PD = marda progressiva; PFS sopravivenza mingħajr progressjoni; PR = reazzjoni parzjali; SCT = trapjant ta' ċellulistaminali; SD = marda stabbli; SE = żball standard

[a] Il-medjan kien ibbażat fuq l-istima KM.

[b] Il-medda ġiet ikkalkulata bħala 95% Cls madwar iż-żmien medjan ta' sopravivenza.

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

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

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

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

Limfoma follikulari

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

Total ta' 358 pazjent li kellhom mill-inqas 18-il sena b'MZL ikkonfermata istoloġikament jew FL ta' Grad 1, 2 jew 3a (CD20+ skont flow cytometry jew l-istokimika) kif 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' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal 12-il ċiklu jew sa ma seħħet tossiċità inaċċettabbli. Id-doża ta'rituximab kienet 375 mg/m^2 kull ġimgħa f'Ċiklu 1 (Jiem 1, 8, 15, 22) u f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 28 jum minn ċikli 2 sa 5. Il-kalkoli kollha tad-dożaġġ għal rituximab kienu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA,

body surface area), bl-użu tal-piż attwali tal-pazjent.

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

L-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' Ħidma Internazzjonali (IWG) iżda mingħajr tomografija ta' emissjonijiet ta' pożitroni (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'segwitu medjan ta' 28.3 xhur, l-istudju laħaq il-punt aħħari primarju tal-PFS tiegħu bi proporzjon ta' periklu (HR) (95% intervall ta' kunfidenza [CI]) ta' 0.45 (0.33, 0.61) valur-p < 0.0001. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-pooplazzjoni tal-limfoma follikulari huma ppreżentati fit-Tabella 14.

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

	FL (N = 295)	
	Lenalidomide u Rituximab (N = 147)	Plaċebo u Rituximab (N = 148)
Is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) (Regoli ta' Ċensura tal-EMA)		
PFS medjan[a] (95% CI) (xhur)	39.4 (25.1, NE)	13.8 (11.2, 16.0)
HR [95% CI]	0.40 (0.29, 0.55)[b]	
valur-p	< 0.0001[c]	
Ir-Rispons għall-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 analiżi Kaplan-Meier
[b] Il-proporzjon tal-periklu u l-intervall ta' kunfidenza tiegħu kienu stmati mill-mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.
[c] Valur-p mit-test log-rank
[d] Punti tat-tmiem esploratorji u sekondarji mhumiex α-controlled
[e] B'follow up medjan ta' 66.14 xhur, kien hemm 19-il mewta fil-Grupp R^2 u 38 mewta fil-Grupp ta' Kontroll.
[f] Intervall ta' kunfidenza eżatt għal distribuzzjoni binomjali.

Limfoma follikulari għal pazjenti refrattarji għal Rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
Total ta' 232 pazjent li kellhom mill-inqas 18-il sena b'FL ikkonfermata istoloġikament (Grad 1, 2, 3a jew MZL), kif ivvalutata mill-investigatur jew il-patoloġista lokali, ġew irreġistrati fil-perjodu inizjali tal-kura bi 12-il ċiklu 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 rreġistrati kienu ġew ikkurati qabel b'mill-inqas kura sistematika waħda preċedenti kontra l-limfoma. B'kuntrast għall-istudju NHL-007, l-istudju NHL-008 kien jinkludi, pazjenti li kienu refrattorji għal rituximab (l-ebda rispons jew irkadew fi żmien 6 xhur tal-kura b'rituximab jew li kienu refrattorji b'mod doppju għal rituximab u l-kimoterapija).

Matul il-perjodu tal-kura ta' induzzjoni, lenalidomide 20 mg ġie mogħti f'Jiem 1-21 ta' ċikli ripetuti ta' 28 jum għal massimu ta' 12-il ċiklu jew sakemm isseħħ tossiċità li mhix aċċettabbli, jew l-irtirar tal-kunsens jew progressjoni tal-marda. Id-doża ta'rituximab kienet 375 mg/m^2 kull ġimgħa f'Ċiklu 1 (Jiem 1, 8, 15, u 22) u f'Jum 1 ta' ċiklu iva u ieħor le ta' 28 jum (ċikli 3, 5, 7, 9, u 11) sa massimu ta' 12-il ċiklu ta' kura. Il-kalkoli kollha tad-dożaġġ għal rituximab kienu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent (BSA) u l-piż attwali.

Id-data ppreżentata hija bbażata fuq analiżi interim b'fokus fuq il-perjodu tal-kura ta' induzzjoni fil-parti singola tal-istudju. Id-determinazzjonijiet tal-effikaċja huma bbażati fuq ORR skont l-aħjar rispons bħala r-riżultat aħħari primarju, bl-użu ta' modifika tal-Kriterji tar-Rispons tal-1999 tal-Grupp ta' Ħidma Internazzjonali (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 xhur (95% CI) [c]	**93.0 (85.1, 96.8)**	**90.4 (73.0, 96.8)**	**94.5 (83.9, 98.2)**	**94.3 (85.5, 97.9)**	**96.0 (74.8, 99.4)**	**93.5 (81.0, 97.9)**

% ta' Individwi b'DoR [b] ≥ 12-il xahar (95% CI) [c]	79.1 (67.4, 87.0)	73.3 (51.2, 86.6)	82.4 (67.5, 90.9)	79.5 (65.5, 88.3)	73.9 (43.0, 89.8)	81.7 (64.8, 91.0)

CI = intervall ta' kunfidenza; DOR = it-tul ta' żmien tar-rispons; FL = limfoma follikulari
[a] Il-Popolazzjoni tal-Analiżi Primarja għal dan l-istudju hija l-popolazzjoni li tista' tiġi evalwata għall-effikaċja tal-induzzjoni (IEE, induction efficacy evaluable)
[a] It-tul ta' żmien tar-rispons huwa definit bħala ż-żmien (xhur) mir-rispons inizjali (mill-inqas PR) sal-progressjoni tal-marda jew il-mewt dokumentati, skont liema tiġi l-ewwel.
[c] Statistiċi miksuba mill-metodu Kaplan-Meier. 95% CI huwa bbażat fuq il-formula Greenwood.
Noti: L-analiżi titwettaq biss f'individwi li kisbu PR jew aħjar wara d-data tal-ewwel doża ta' terapija ta' induzzjoni u qabel kwalunkwe kura tal-Perjodu ta' Manutenzjoni u kwalunkwe terapija kontra l-limfoma sussegwenti fil-Perjodu ta' Kura ta' Induzzjoni. Il-perċentawli hija bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti li rrispondew.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

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

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Riżultati minn studji dwar il-metaboliżmu uman *in vitro* jindikaw li lenalidomide ma jkunx metabolizzat

mill-enzimi ta' ċitokrom P450 li tissuġġerixxi li l-għoti ta' lenalidomide ma' prodotti mediċinali li jinibixxu l-enzimi ta' ċitokrom P450 x'aktarx li mhux se tirriżulta f'interazzjonijiet metaboliċi tal-prodott mediċinali fil-bniedem. Studji *in vitro* jindikaw li lenalidomide m'għandu l-ebda effett inibitorju fuq CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A jew UGT1A1.
Għalhekk, lenalidomide mhux probabbli li se jikkawża kwalunkwe interazzjonijiet klinikament rilevanti meta jingħata flimkien ma' substrati ta' dawn l-enzimi.

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

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

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

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

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

<u>Anzjani</u>

Ma saru l-ebda studji kliniċi ddedikati biex jevalwaw il-farmakokinetika ta' lenalidomide fl-anzjani. Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti f'etajiet li kienu jvarjaw minn 39 sa 85 sena u jindikaw li l-età ma tinfluwenzax it-tneħħija ta' lenalidomide. 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.

<u>Indeboliment tal-kliewi</u>

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

Indeboliment tal-fwied

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (N = 16, bilirubina totali ta' >1 sa ≤1.5 x 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

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

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

Sar studju dwar l-iżvilupp embrijofetali fuq xadini li ngħataw lenalidomide f'dożi minn 0.5 u sa 4 mg/kg/kuljum. Ir-riżultati ta' dan l-istudju 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 ħażin u/jew parti minnhom nieqsa, oligo u/jew *polydactyly*) fil-frieħ ta' xadini nisa li rċivew is-sustanza attiva matul it-tqala.

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

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

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

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

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

<u>Qoxra tal-kapsula</u>

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-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli m'għandhomx jinfetħu jew jitgħaffġu. Jekk it-trab minn lenalidomide imiss mal-ġilda, il- ġilda

għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk lenalidomide imiss mal-membrani mukużi, dawn għandhom jitlaħalħu bir-reqqa bl-ilma.

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

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

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT- TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

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

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

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

1. L-MAH għandu jaqbel mad-dettalji tal-programm ta' aċċess ikkontrollat flimkien mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali u għandu jimplimenta dan il-programm fuq bażi

nazzjonali sabiex jiżgura li:

- Qabel ma jippreskrivu (fejn xieraq, u bi ftehim mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti, għoti) il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li beħsiebhom jippreskrivu (u jagħtu) Lenalidomide Krka qed jiġu provduti b'Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa li fih dan li ġej:
  - Fuljett edukattiv għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
  - Fuljetti edukattivi għall-pazjenti
  - Kard tal-pazjent
  - Formoli tal-għarfien tar-riskju
  - Informazzjoni dwar fejn jistgħu jsibu s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) l-aktar riċenti

2. L-MAH għandu jimplimenta programm tal-prevenzjoni tat-tqala (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) f'kull Stat Membru. Dettalji dwar il-PPP għandhom jiġu miftiehma mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru u għandhom ikunu lesti qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali.
3. L-MAH għandu jaqbel dwar it-test finali tal-Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa u l-kontenut tal-Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru qabel it-tnedija tal-prodott mediċinali u għandu jiżgura li l-materjali fihom l-elementi ewlenin kif deskritti hawn isfel.
4. L-MAH għandu jaqbel mal-implimentazzjoni tal-programm ta' aċċess ikkontrollat f'kull Stat Membru.

Elementi ewlenin li għandhom jiġu inklużi

<u>Kitt Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa</u>
Il-Kitt Edukattiv tal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa għandu jkun fih l-elementi li ġejjin:

Fuljett Edukattiv tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa

- Sfond fil-qosor dwar lenalidomide
- It-tul ta' żmien massimu tat-trattament preskritt.
  - 4 ġimgħat għal nisa li jistgħu joħorġu tqal
  - 12-il ġimgħa għall-irġiel u nisa li ma jistax ikollhom tfal
- Il-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu minħabba t-teratoġeniċità ta' lenalidomide fl-annimali u l-effett teratoġeniku mistenni ta' lenalidomide fil-bnedmin
- Gwida dwar l-immaniġġjar tal-folja jew tal-kapsula ta' Lenalidomide Krka għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti
- L-obbligi tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa li beħsiebhom jippreskrivu jew jagħtu Lenalidomide Krka
  - Il-ħtieġa li jingħata parir komprensiv u servizz ta' pariri lill-pazjenti
  - Il-pazjenti għandhom ikunu kapaċi jissodisfaw il-kondizzjonijiet għall-użu mingħajr periklu ta' Lenalidomide Krka
  - Il-ħtieġa li l-pazjenti jingħataw il-fuljett edukattivi adattati għall-pazjenti, il-kard tal-pazjent u/jew għodda ekwivalenti
- Rakkomandazzjonijiet <u>dwar is-sigurtà</u> rilevanti għal<u>l-pazjenti kollha</u>
  - Deskrizzjoni tar-riskju ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur f'pazjenti b'MCL u b'FL
  - Deskrizzjoni tar-riskju ta' progressjoni għal AML f'pazjenti b'MDS li jinkludu rati ta' inċidenza minn provi kliniċi
  - Deskrizzjoni tar-riskju ta' SPM
  - Arranġamenti lokali speċifiċi għall-pajjiż għal riċetta biex jingħata lenalidomide
  - Li kwalunkwe kapsula mhux użata għandha tingħata lura lill-ispiżjar fit-tmiem tattrattament
  - Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien ta' Lenalidomide Krka
- <u>Deskrizzjoni tal-PPP u l-kategorizzazzjoni tal-pazjenti bbażata fuq is-sess u l-potenzjal li jist</u>għu joħorġu tqal
  - Algoritmu għall-implimentazzjoni tal-PPP
  - Definizzjoni ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal (WCBP, *Women of Childbearing*

Potential) u azzjonijiet li min jippreskrivi għandu jieħu jekk ma jkunx ċert

- Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għal nisa li jistgħu joħorġu tqal
    - Il-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
    - Deskrizzjoni tal-PPP
    - Il-ħtieġa għal kontraċezzjoni effettiva (anke jekk il-mara jkollha amenorreja) u d-definizzjoni ta' kontraċezzjoni effettiva
    - Li jekk ikollha bżonn tibdel jew tieqaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha għandha tinforma:
        - Lit-tabib li jippreskrivi l-kontraċezzjoni tagħha li qiegħda fuq lenalidomide
        - Lit-tabib li jippreskrivi lenalidomide li waqqfet jew bidlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
    - Kors tat-test tat-tqala
        - Pariri dwar testijiet adattati
        - Qabel il-bidu tat-trattament
        - Matul it-trattament skont il-metodu ta' kontraċezzjoni
        - Wara li jispiċċa t-trattament
    - Il-ħtieġa li Lenalidomide Krka jitwaqqaf immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
    - Il-ħtieġa li tgħid lit-tabib li jkun qed jipprovdi l-kura immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
- Rakkomandazzjonijiet dwar is-sigurtà għall-irġiel
    - Il-ħtieġa li tiġi evitata l-espożizzjoni lill-fetu
    - Il-ħtieġa li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew hi WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel tkun saritlu vasektomija)
        - Matul it-trattament b'Lenalidomide Krka
        - Għal mill-inqas 7 ijiem wara d-doża finali.
    - Li m'għandux jagħti semen jew sperma matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament b' Lenalidomide Krka
    - Li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li jkun qed jieħu Lenalidomide Krka jew ftit wara li jkun waqaf jieħu Lenalidomide Krka, hu għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament
- Rekwiżiti fil-każ ta' tqala
    - Istruzzjonijiet biex twaqqaf Lenalidomide Krka immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala, jekk il-pazjenta tkun mara
    - Il-ħtieġa li tirreferi lill-pazjent għand tabib li jkun speċjalizzat jew li għandu esperjenza fil-qasam tat- teratoloġija u d-dijanjosi tagħha għal evalwazzjoni u parir
    - Dettalji fejn wieħed jista' jikkuntattja lokalment biex jirrapporta dwar suspett ta' tqala immedjatament
- Dettalji fejn wieħed jista' jikkuntattja lokalment biex jirrapporta dwar reazzjonijiet avversi

Fuljetti Edukattivi għall-pazjenti

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

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

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

- Li lenalidomide huwa teratoġeniku fl-annimali u hu mistenni li jkun teratoġeniku fil-bnedmin
- Deskrizzjoni tal-kard tal-pazjent u l-bżonn tagħha
- Gwida dwar l-immaniġġjar ta' Lenalidomide Krka għall-pazjenti, persuni li jieħdu ħsiebhom u membri tal-familja
- Arranġamenti nazzjonali jew oħrajn speċifiċi applikabbli sabiex ikun jista' jingħata Lenalidomide Krka b'riċetta
- Li l-pazjent ma jridx jagħti Lenalidomide Krka lill-ebda persuna oħra
- Li l-pazjent m'għandux jagħti d-demm matul it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet

tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem mill-waqfien tat-trattament b'Lenalidomide Krka

- Li l-pazjent għandu jgħid lit-tabib tiegħu dwar kwalunkwe avvenimenti avversi
- Li kwalunkwe kapsuli mhux użati għandhom jingħataw lura lill-ispiżjar fit-tmiem tattrattament

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

<u>Fuljett għal pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal</u>

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

<u>Fuljett għal pazjenti rġiel</u>

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

<u>Kard tal-Pazjent jew għodda ekwivalenti</u>

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

- Verifika li ngħata parir adattat
- Dokumentazzjoni tal-istat tal-potenzjal li jistgħu joħorġu tqal
- Kaxxa għall-ittikkjar (jew simili) li t-tabib jittikkja biex jikkonferma li l-pazjent qed juża kontraċezzjoni effettiva (jekk mara li tista' toħroġ tqila)
- Dati li fihom sar it-test tat-tqala u riżultati tat-test

<u>Formoli ta' Għarfien tar-Riskju</u>

Għandu jkun hemm 3 tipi ta' formoli ta' għarfien tar-riskju:
• Nisa li jistgħu joħorġu tqal
• Nisa li ma jistax ikollhom tfal
• Pazjent raġel

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom l-elementi li ġejjin:
- twissija dwar it-teratoġeniċità
- il-pazjenti jingħataw pariri adattati qabel jinbeda t-trattament
- dikjarazzjoni ta' fehim tal-pazjent dwar ir-riskju ta' lenalidomide u l-miżuri PPP
- data ta' meta ngħataw il-pariri
- dettalji tal-pazjent, firma u data
- isem tat-tabib li jippreskrivi, firma u data

- għan ta' dan id-dokument iġifieri kif iddikjarat fil-PPP: "L-għan tal-formula ta' għarfien tar-riskju hija li tipproteġi l-pazjenti u kwalunkwe feti possibbli billi tiżgura li l-pazjenti ikunu infurmati bi sħiħ dwar it-teratoġeniċità u jifhmu r-riskju tagħha u ta' reazzjonijiet avversi oħra assoċjati mal-użu ta' lenalidomide. Din mhijiex kuntratt u ma tassolvi lil ħadd mir-responsabbiltajiet tiegħu/tagħha fir-rigward tal-użu sigur tal-prodott u l-prevenzjoni ta' esponiment fetali."

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom wkoll għal nisa li jistgħu joħorġu tqal:
- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
  - il-ħtieġa li tevita esponiment fetali
  - li jekk tkun tqila jew tippjana biex tkun tqila, m'għandhiex tieħu lenalidomide
  - li hija tifhem il-bżonn li tevita lenalidomide waqt it-tqala u li tapplika miżuri kontraċettivi effettivi mingħajr interruzzjoni, għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel ma tibda t-trattament, għat-tul kollu tat-trattament, u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara li jispiċċa t-trattament
  - li jekk ikollha bżonn tibdel jew tieqaf tuża l-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha hija għandha tinforma:
    - Lit-tabib li ordnalha l-kontraċezzjoni li hija qed tieħu Lenalidomide Krka
    - Lit-tabib li ordnalha Lenalidomide Krka li hija waqqfet jew biddlet il-metodu ta' kontraċezzjoni tagħha
  - dwar il-bżonn ta' testijiet tat-tqala, jiġifieri qabel it-trattament, mill-inqas kull 4 ġimgħat matul it-trattament u wara t-trattament
  - dwar il-bżonn li twaqqaf Lenalidomide Krka immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
  - dwar il-bżonn li jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament malli jkun hemm suspett ta' tqala
  - biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
  - biex ma jagħtux demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet taddoża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Lenalidomide Krka
  - biex jirritornaw il-kapsuli mhux użati lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom ukoll għal nisa li ma jistgħux joħorġu tqal:
- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
  - biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
  - biex ma jagħtux demm waqt it-trattament (inkluż waqt l-interruzzjonijiet taddoża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Lenalidomide Krka
  - biex jirritornaw il-kapsuli mhux użati lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament

Il-formoli ta' għarfien tar-riskju jrid ikun fihom wkoll għal pazjenti rġiel:
- Konferma li t-tabib iddiskuta dawn li ġejjin:
  - Il-ħtieġa li jiġi evitat esponiment fetali
  - li lenalidomide jinstab fis-semen u l-bżonn li jintużaw kondoms jekk is-sieħba sesswali tkun tqila jew tkun WCBP li mhux tuża kontraċezzjoni effettiva (anke jekk ir-raġel kellu vasektomija)
  - li jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila, għandu jinforma lit-tabib li qed jikkurah immedjatament u dejjem juża kondom
  - biex ma jikkondividux il-prodott mediċinali ma' ebda persuna oħra
  - li m'għandux jagħti demm jew semen waqt it-trattament (inkluż waqt linterruzzjonijiet tad-doża) u għal mill-inqas 7 ijiem wara t-twaqqif ta' Lenalidomide Krka
  - biex jirritorna l-kapsuli mhux użati lill-ispiżjar fit-tmiem tat-trattament

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 2.5 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

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 GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

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 GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lenalidomide Krka 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

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 GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kapsula iebsa

7 x 1 kapsula iebsa
21 x 1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

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 GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli

lenalidomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

1. Ilwi u qatta'
2. Qaxxar

TNJ
TLT
ERB
ĦMS
ĠIM
SBT
ĦDD

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

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 sinjali 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 taħżen 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, imsejħa ċ-ċellula tal-plażma. Dawn iċ-ċelluli jinġabru fil-mudullun u jiddividu, bla kontroll. Dan jista' jagħmel ħsara lill-għadam u lill-kliewi.

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

<u>Majeloma multipla ddijanjostikata għall-ewwel darba – f'pazjenti kellhom trapjant tal-mudullun tal-għadam</u>
Lenalidomide Krka jintuża waħdu bħala terapija ta' manteniment wara li l-pazjenti jkunu rkupraw biżżejjed wara t-trapjant tal-mudullun tal-għadam

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

Lenalidomide Krka jittieħed ma' mediċini oħrajn. Dawn jistgħu jinkludu:
- mediċina tal-kimoterapija msejħa 'bortezomib'
- mediċina kontra l-infjammazzjoni msejħa 'dexamethasone'
- mediċina tal-kimoterapija msejħa 'melphalan' u
- mediċina immunosoppressanti msejħa 'prednisone'.

Inti se tieħu dawn il-mediċini 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' mediċina 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 tissejjaħ 'anormalità ċitoġenetika ta' tħassir 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'mediċini 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 jiġġieled l-infezzjonjiet. Meta jkollok FL, jista' jinġabar ammont kbir wisq minn dawn il-limfoċiti B fid-demm, fil-mudullun tal-għadam, fin-nodi limfatiċi jew fil-milsa tiegħek.

Lenalidomide Krka jittieħed flimkien ma' mediċina 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 jiżviluppaw
- 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 mediċinali kollha li se jittieħdu flimkien ma' Lenalidomide Krka qabel tibda t-trattament b'Lenalidomide Krka.

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

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, tiħux Lenalidomide Krka. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk ikollok 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-riskju 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 virali 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 jġorru 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 allerġika waqt li kont qed tieħu thalidomide (mediċina oħra użata għat-trattament ta' majeloma multipla) bħal raxx, ħakk, nefħa, sturdament jew problemi biex tieħu n-nifs.
- jekk fil-passat kellek kombinazzjoni ta' kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin: raxx mifrux, ġilda ħamra, temperatura tal-ġisem għolja, sintomi qishom influwenza, żidiet fl-enżimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demm (eosinofilija), għoqiedi tal-limfa mkabbra – dawn huma sinjali ta' reazzjoni severa tal-ġilda msejħa Reazzjoni tal-Mediċina b'Eosinofilija u Sintomi Sistemiċi, magħrufa wkoll bħala DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) jew sindrome ta' sensittività eċċessiva għall-mediċina. (ara wkoll sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").

Jekk xi wieħed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik, għid lit-tabib, lill-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 minnufih jekk:
- tesperjenza vista mċajpra, telf tal-vista jew vista doppja, diffikultà biex titkellem, dgħufija fi driegħ jew f'riġel, tibdil fil-mod kif timxi jew problemi bil-bilanċ tiegħek, tnemnim persistenti, sensazzjoni mnaqqsa jew telf ta' sensazzjoni, telf ta' memorja jew konfużjoni. Dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja u potenzjalment fatali tal-moħħ magħrufa bħala 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 qtugħ ta' nifs, għeja, sturdament, uġigħ fis-sider, taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel, jew nefħa fir-riġlejn jew fl-għekiesi. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja magħrufa bħala pressjoni għolja pulmonari (ara sezzjoni 4).

Testijiet u ċċekkjar

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

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

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

<u>Għal pazjenti b'MDS li jieħdu Lenalidomide Krka</u>
Jekk għandek MDS, jista' jkun aktar probabbli li jkollok kundizzjoni aktar avvanzata msejħa 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' jagħmillek testijiet biex jiċċekkja għal sinjali li jistgħu jbassru aħjar il-probabbiltà li jkollok AML waqt it-trattament tiegħek b'Lenalidomide Krka.

<u>Għal pazjenti b'MCL li jieħdu Lenalidomide Krka</u>
It-tabib tiegħek se jitolbok biex tagħmel test tad-demm:

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

<u>Għal pazjenti b'FL li jieħdu Lenalidomide Krka</u>
It-tabib tiegħek għandu jitolbok biex tagħmel test tad-demm:
It-tabib tiegħek għandu jitolbok biex tagħmel test tad-demm:

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

It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja jekk għandekx ammont totali għoli ta' tumur ġo 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 tissejjaħ '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 iddijanjostikat għall-ewwel darba, it-tabib tiegħek jista' wkoll jevalwa t-trattament tiegħek ibbażat fuq l-età tiegħek u kundizzjonijiet oħrajn li diġà għandek.

Għoti tad-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 għall-użu fi tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

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

Mediċini oħra u Lenalidomide Krka
Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar 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, treddigħ u kontraċezzjoni - informazzjoni għan-nisa u l-irġiel

Tqala
<u>Għal nisa li jieħdu Lenalidomide Krka</u>
- Inti ma tridx tieħu Lenalidomide Krka jekk inti tqila, għax dan hu mistenni li jkun ta' ħsara 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.

<u>Għall-irġiel li qed jieħdu Lenalidomide Krka</u>
- 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').

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

Kontraċezzjoni
<u>Għal nisa li jkunu qed jieħdu Lenalidomide Krka</u>
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 ġimgħat matul it-trattament, u mill-inqas 4 ġimgħat wara li t-trattament tkun spiċċat), ħlief fejn ikun ġie kkonfermat li t-tubi fallopjani jkunu nqatgħu u ġew issiġillati, biex iwaqqfu l-bajd milli jaslu sal-utru (sterilazzazzjoni tat-tubi)

U

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

<u>Għall-irġiel li qed jieħdu Lenalidomide Krka</u>
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 tħaddim ta' magni
Issuqx jew tħaddem magni jekk tħossok stordut, għajjien, 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 eliġibbli għal trapjant tal-mudullun tal-għadam jew li kellhom kuri oħrajn fil-passat, jittieħed flimkien ma' mediċini oħrajn (ara sezzjoni 1 'Għalxiex jintuża Lenalidomide Krka').
- Meta Lenalidomide Krka jintuża għat-trattament ta' majeloma multipla f'pazjenti li kellhom trapjant tal-mudullun jew biex jiġu ttrattati pazjenti b'MDS jew MCL, jittieħed waħdu.
- Meta Lenalidomide Krka jintuża biex jittratta limfoma follikulari, huwa jittieħed ma' mediċina oħra msejħa 'rituximab'.

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

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

Iċ-ċiklu tat-trattament
Lenalidomide Krka f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 3 ġimgħat (21 jum).
- Kull 21 jum jissejjaħ 'ċiklu ta' trattament'.
- Skont il-jum taċ-ċiklu, inti se tieħu mediċina waħda jew aktar mill-mediċini. Madankollu, f'xi jiem m'inti se tieħu l-ebda waħda mill-mediċini.
- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 21 jum, għandek tibda 'ċiklu' ġdid matul il-21 jum li jkun imiss.

JEW
Lenalidomide Krka jittieħed f'ċerti jiem fuq perjodu ta' 4 ġimgħat (28 jum).
- Kull 28 jum jissejjaħ 'ċiklu ta' trattament'.
- Skont il-jum taċ-ċiklu, inti se tieħu mediċina waħda jew aktar mill-mediċini. Madankollu, f'xi jiem m'inti se tieħu l-ebda waħda mill-mediċini.
- Wara li tlesti kull ċiklu ta' 28 jum, għandek tibda 'ċiklu' ġdid fuq it-28 jum li jkun imiss.

Kemm għandek tieħu Lenalidomide Krka
Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jgħidlek:
- kemm Lenalidomide Krka għandek tieħu
- kemm mill-mediċini l-oħrajn għandek tieħu flimkien ma' Lenalidomide Krka, jekk ikun il-każ
- f'liema jum taċ-ċiklu tat-trattament tiegħek għandek tieħu kull mediċina.

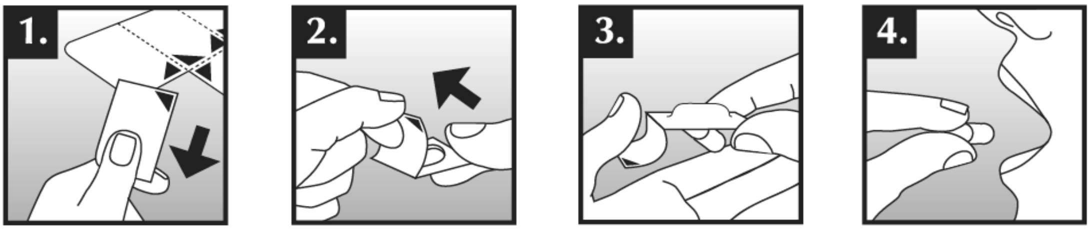
Kif u meta tieħu Lenalidomide Krka
- ibla' l-kapsuli sħaħ, preferibbilment mal-ilma.
- taqsamx, tiftaħx u tomgħodx il-kapsuli. Jekk it-trab minn kapsula miksura ta' Lenalidomide Krka

imiss mal- ġilda, aħsel il-ġilda immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma.
- il-professjonisti tal-kura tas-saħħa, 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 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.
- il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.
- għandek tieħu Lenalidomide Krka bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin fil-jiem skedati.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

Biex tneħħi 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. Għolli t-tarf tal-folja u qaxxar il-folja kollha.
3. Oħroġ il-kapsula f'idejk.
4. Ibla' l-kapsula sħiħa, preferibbilment bl-ilma.



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

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

Jekk tieħu Lenalidomide 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 għaddew inqas minn 12-il siegħa - ħu l-kapsula tiegħek immedjatament.
- jkunu għaddew iktar minn 12-il siegħa - tiħux il-kapsula tiegħek. Ħu l-kapsula li jmiss fil-ħin normali l-għada.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ieqaf ħu Lenalidomide Krka u ara tabib immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku urġenti:
- Ħorriqija, raxx, nefħa fl-għajnejn, fil-ħalq jew fil-wiċċ, diffikultà biex tieħu n-nifs, jew ħakk, li jistgħu jkunu sintomi ta' tipi serji ta' reazzjonijiet allerġiċi li jissejħu anġjoedema u reazzjoni anafilattika.
- Reazzjoni allerġika serja li tista' tibda bħala raxx f'post wieħed iżda tinfirex b'telf estensiv ta' ġilda mal-ġisem kollu (sindrome ta' Stevens-Johnson u/jew nekrolisi epidermali tossika).
- Raxx mifrux, temperatura tal-ġisem għolja, żidiet fl-enzimi tal-fwied, anormalitajiet fid-demm (eosinofilja), glandoli tal-limfa (lymph nodes) mkabbra u involviment ta' organi oħrajn tal- ġisem

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

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

- Deni, tkexkix ta' bard, uġigħ fil-griżmejn, sogħla, ulċeri tal-ħalq jew kwalunkwe sintomi oħrajn ta' infezzjoni li jinkludi fiċ-ċirkolazzjoni (sepsis)
- Ħruġ ta' demm jew tbenġil fl-assenza ta' korriment
- Uġigħ fis-sider jew uġigħ fir-riġlejn
- Qtugħ ta' nifs
- Uġigħ fl-għadam, dgħufija fil-muskoli, konfużjoni jew għeja li jistgħu jseħħu minħabba livell għoli ta' calcium fid-demm.

Lenalidomide Krka jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod li jiġġieldu l-infezzjonijiet u wkoll iċ-ċelluli tad- demm li jgħinu d-demm biex jagħqad (plejtlits) li jista' jwassal għal disturbi ta' ħruġ ta' demm bħalma huma fġir mill-imnieħer u tbenġil.
Lenalidomide Krka jista' wkoll jikkawża tagħqid tad-demm fil-vini (trombożi).

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 ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm li jista' jwassal għal anemija li twassal għal għeja u dgħufija
- Raxxijiet, ħakk
- Bugħawwieġ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġigħ fil-muskoli, weġgħat fil-muskoli, uġigħ fl-għadam, uġigħ fil-ġogi, uġigħ fid-dahar, uġigħ fl-estremitajiet
- Nefħa mifruxa li tinkludi nefħa fid-dirgħajn u fir-riġlejn
- Dgħufija, għeja
- Deni u sintomi bħal dawk tal-influwenza li jinkludu deni, uġigħ fil-muskoli, uġigħ ta' ras, uġigħ fil-widnejn, sogħla u tkexkix ta' bard
- Titrix, tnemnim jew sensazzjoni ta' ħruq fil-ġilda, uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, sturdament, rogħda
- Nuqqas t'aptit, bidla fil-mod kif jintiegħmu l-affarijiet
- Żieda fl-uġigħ, fid-daqs tat-tumur jew fil-ħmura madwar it-tumur
- Tnaqqis fil-piż
- Stitikezza, dijarea, nawseja, rimettar, uġigħ fl-istonku, ħruq ta' stonku
- Livelli baxxi tal-potassium jew calcium u/jew sodium fid-demm
- It-tirojde tibda taħdem inqas minn li suppost
- Uġigħ fir-riġlejn (li jista' jkun sintomu ta' trombożi), uġigħ fis-sider jew qtugħ ta' nifs (li jista' jkun sintomu ta' emboli tad-demm fil-pulmun, li jissejjaħ emboliżmu pulmonari)
- Infezzjonijiet ta' kull tip inkluż infezzjoni tas-sinuses ta' madwar l-imnieħer, infezzjoni tal-pulmun u tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
- Qtugħ ta' nifs
- Vista mċajpra
- L-għajnejn jiċċajpru (katarretti)
- Problemi fil-kliewi li jinkludu kliewi li ma jaħdmux sewwa jew li ma jkunux jistgħu jmantnu funzjoni normali
- Testijiet tal-fwied b'riżultati anormali
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Tibdil fi proteina fid-demm li jista' jikkawża nefħa tal-arterji (vaskulite)
- Żidiet fil-livelli ta' zokkor fid-demm tiegħek (dijabete)
- Tnaqqis fil-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek
- Uġigħ ta' ras

- Tinfaraġ
- Ġilda xotta
- Depressjoni, tibdil fil-burdata, diffikultà biex torqod
- Sogħla
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demm
- Sensazzjoni vaga ta' skumdità tal-ġisem, ma tħossokx tajjeb
- Ħalq infjammat u bil-feriti, ħalq xott
- Deidratazzjoni

Komuni (li jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)
- Il-qerda ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija emolitika)
- Ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda
- Ħruġ ta' demm mill-ħanek, mill-istonku, jew mill-imsaren
- Żieda fil-pressjoni tad-demm, taħbit bil-mod, mgħaġġel jew irregolari tal-qalb
- Żieda fl-ammont ta' sustanza li tirriżulta minn tqassim normali u anormali taċ-ċelluli ħomor tad-demm
- Żieda f'tip ta' proteina li hija indikazzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġisem
- Il-ġilda tiskura, tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek minħabba ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, tipikament ikkawżat minn tbenġil; nefħa tal-ġilda mimlija bid-demm; tbenġil
- Żieda fl-aċidu uriku fid-demm
- Eruzzjonijiet tal-ġilda, ħmura tal-ġilda, qsim tal-ġilda, il-ġilda li tinqala' jew titqaxxar, ħorriqija
- Żieda fl-għaraq, għaraq billejl
- Diffikultà biex tibla', uġigħ fil-griżmejn, diffikultà bil-kwalità tal-vuċi jew tibdil fil-vuċi
- Imnieħer inixxi
- Produzzjoni ta' ħafna aktar awrina jew ħafna inqas awrina min-normal jew in-nuqqas ta' abilità li tikkontrolla l-awrina
- Demm mal-awrina
- Qtugħ ta' nifs speċjalment meta timtedd (li jista' jkun sintomu ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Diffikultà biex ikollok erezzjoni
- Puplesija, ħass ħażin, vertiġini (problema bin-naħa ta' ġewwa tal-widna li twassal li tħoss li kollox qed idur madwarek), tintilef minn sensik għal ftit tal-ħinUġigħ fis-sider li jinfirex lejn id-dirgħajn, l-għonq, ix-xedaq, id-dahar jew l-istonku, tħoss li għandek l-għaraq u tkun bla nifs, tħossok imdardar jew tirremetti, li jistgħu jkunu sintomi ta' attakk ta' qalb (infart mijokardijaku)
- Dgħufija fil-muskoli, nuqqas ta' enerġija
- Uġigħ fl-għonq, uġigħ fis-sider
- Tkexkix ta' bard
- Nefħa fil-ġogi
- Il-fluss tal-bila (bile) mill-fwied ikun iktar bil-mod jew ibblukkat
- Livelli baxxi ta' phosphate jew magnesium fid-demm
- Diffikultà biex titkellem
- Ħsara fil-fwied
- Indeboliment fil-bilanċ, diffikultà biex tiċċaqlaq
- Tittarrax, żanżin fil-widnejn (tinnitus)
- Uġigħ fin-nervituri, sensazzjoni mhux normali li ddejqek speċjalment meta tmiss miegħek xi ħaġa
- Ammont eċċessiv ta' ħadid fil-ġisem
- Għatx
- Konfużjoni
- Uġigħ fis-snien
- Waqgħa li tista' tirriżulta f'korriment

Mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
- Ħruġ ta' demm fil-kranju
- Problemi ċirkolatorji
- Telf tal-vista
- Telf ta' aptit sesswali (libido)

- Tagħmel ammont kbir ta' awrina flimkien ma' wġigħ fl-għadam u dgħufija, li jistgħu jkunu sintomi ta' disturb fil-kliewi (sindrome ta' Fanconi)
- Pigmentazzjoni safra fil-ġilda, fil-membrana mukuża jew fl-għajnejn (suffejra), ippurgar ta' lewn ċar, awrina ta' lewn skur, ħakk tal-ġilda, raxx, uġigħ jew nefħa tal-istonku – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' dannu fil-fwied (insuffiċjenza tal-fwied)
- Uġigħ fl-istonku, gass żejjed, jew dijarea, li jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni fil-musrana l-kbira (imsejħa kolite jew caecitis)
- Ħsara liċ-ċelloli tal-kliewi (imsejħa nekrożi tubulari tal-kliewi)
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda tiegħek, sensittività għad-dawl tax-xemx
- Sindrome tal-lisi tat-tumur - kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jseħħu waqt it-trattament tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr it-trattament. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti li jifdal minn ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demm; livell għoli ta' potassium, phosphorus, uric acid, u livell baxx ta' calcium, li konsegwentement iwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-taħbit tal-qalb, aċċessjonijiet, u xi kultant il-mewt.
- 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)
- Uġigħ għal għarrieda, jew uġigħ ħafif iżda li jmur għall-agħar fin-naħa ta' fuq tal-istonku u/jew fid- dahar, li jibqa' għal ftit ijiem, possibbilment akkompanjat minn nawsja, rimettar, deni u rata mgħaġġla tal-polz - dawn is-sintomi jistgħu jkunu minħabba infjammazzjoni tal-frixa.
- Tħarħir, qtugħ ta' nifs jew sogħla xotta, li jistgħu jkunu sintomi kkawżati minn infjammazzjoni tat- tessut fil-pulmun.
- Każijiet rari ta' diżintegrazzjoni tal-muskoli (uġigħ fil-muskoli, dgħjufija jew nefħa) li tista' twassal għal problemi fil-kliewi (rabdomijoliżi) ġew osservati, xi wħud minnhom meta Lenalidomide Krka jiġi mogħti ma' statin (tip ta' mediċini li jbaxxu l-kolesterol).
- Kundizzjoni li taffettwa l-ġilda kkawżata minn infjammazzjoni ta' vini u arterji żgħar, flimkien ma' uġigħ fil-ġogi u deni (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Tkissir tal-ħajt tal-istonku jew tal-imsaren. Dan jista' jwassal għal infezzjoni serja ħafna. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġigħ fl-istonku sever, deni, dardir, rimettar, demm fl-ippurgar, jew tibdil fil-mod kif u meta tipporga.
- Infezzjonijiet virali, li jinkludu herpes zoster (magħruf ukoll bħala "ħruq ta' Sant'Antnin", marda virali li tikkawża raxx tal-ġilda bl-uġigħ u bl-infafet) u r-rikorrenza ta' infezzjoni bl-epatite B (li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda u l-għajnejn, awrina ta' kulur kannella skur, uġigħ fuq in-naħa tal- lemin tal-istonku, deni u tħossok imdardar jew tirremetti).
- Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu (bħal kilwa, qalb).

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

5. Kif taħżen Lenalidomide Krka

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu 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-għatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa aħdar b’marka sewda ta’ 2.5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 4, tul 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):
L-għatu tal-kapsula huwa blu, il-korp tal-kapsula huwa blu b’marka sewda ta’ 5 stampata fuqu. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 2, tul 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7.5 mg kapsuli ibsin (kapsuli):
L-għatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa kannella b’marka bajda ta’ 7.5 stampata fuqu.

Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 1, tul 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kapsuli ibsin (kapsuli):
L-għatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa kannella b'marka bajda ta' 10 stampata fuqu.
Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 0, tul 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kapsuli ibsin (kapsuli):
L-għatu tal-kapsula huwa kannella, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 15 stampata fuqu.
Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 2, tul 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kapsuli ibsin (kapsuli):
L-għatu tal-kapsula huwa aħdar, il-korp tal-kapsula huwa blu b'marka sewda ta' 20 stampata fuqu.
Il-kontenut tal-kapsula huwa trab abjad għal isfar bajdani jew għal kannella bajdani. Daqs tal-kapsula iebsa: 1, tul 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kapsuli ibsin (kapsuli):
L-għatu 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 jinfetħu, pakkett kalendarju 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 jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

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

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

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
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111

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

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

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-aħħar 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.