

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### Леналідомід -Віста (Lenalidomide-Vista)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* леналідомід;

1 капсула тверда містить 2,5 мг або 5 мг, або 7,5 мг, або 10 мг, або 15 мг, або 20 мг, або 25 мг леналідоміду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна (тип 301), лактоза безводна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

*тверда желатинова капсула:* желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172) (капсули тверді по 2,5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 20 мг), індигокармін (Е 132) (капсули тверді по 2,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг).

\*Склад чорнил: шелак (Е 904), заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь (Е 1520), амонію гідроксид (Е 527), калію гідроксид (Е 525).

#### **Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Тверда желатинова капсула з білим непрозорим тілом та зеленою непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 2.5. Розмір капсули: 4.

Тверда желатинова капсула з білим непрозорим тілом та білою непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 5. Розмір капсули: 2.

Тверда желатинова капсула з білим непрозорим тілом та жовтою непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 7.5. Розмір капсули: 2.

Тверда желатинова капсула з жовтим непрозорим тілом та зеленою непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 10. Розмір капсули: 0.

Тверда желатинова капсула з білим непрозорим тілом та блакитною непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 15. Розмір капсули: 0.

Тверда желатинова капсула з блакитним непрозорим тілом та зеленою непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 20. Розмір капсули: 0.

Тверда желатинова капсула з білим непрозорим тілом та білою непрозорою кришечкою з нанесеним радіально надписом на тілі капсули L9NL та 25. Розмір капсули: 0.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби та імуномодулятори. Імунодепресанти. Код АТХ L04A X04.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

##### Механізм дії

Механізм дії леналідоміду базується на протипухлинних, антиангіогенних, проеритропоетичних та імуномодулюючих властивостях. Леналідомід інгібує проліферацію клітин деяких гепопоетичних пухлин, включаючи плазматичні пухлинні клітини множинної мієломи (ММ) та клітини, які мають цитогенетичні дефекти хромосоми 5. Леналідомід посилює клітинний імунітет, опосередкований Т-клітинами і природними клітинами-кілерами (ПК), збільшує кількість ПК Т-клітин. Леналідомід інгібує ангиогенез, блокуючи міграцію та адгезію ендотеліальних клітин та утворення

мікросудин, посилює виробництво фетального гемоглобіну CD34+ гемопоетичними стовбуровими клітинами, а також пригнічує секрецію протизапальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну ІІ 6) моноцитами. При мієлодиспластичному синдромі (МДС) з Del(5q) було показано, що леналідомід вибірково інгібує аномальне клонування шляхом збільшення апоптозу Del(5q) клітин. Леналідомід зв'язується безпосередньо з білком цереблон, компонентом кулінового кільця E3 убіквітин-лігазного ферментного комплексу, який включає у себе білок 1 (DDB1), що зв'язується з пошкодженою дезоксирибонуклеїною кислотою (ДНК), кулін 4 (CUL4) та регулятор куліну 1 (Roc1). При наявності леналідоміду цереблон пов'язується із субстратними білками Aiolos та Ikaros, які є лімфоїдними транскрипційними факторами, призводячи до їх убіквітинової та подальшої деградації, що призводить до цитотоксичного та імуномодулюючого ефекту.

#### Фармакокінетика.

Леналідомід має асиметричний атом вуглецю, тому може існувати у вигляді оптично активних форм S(-) та R(+). Леналідомід є рацемічною сумішшю цих ізомерів. Леналідомід зазвичай добре розчиняється в органічних розчинниках, досягає максимальної розчинності у буферному розчині 0,1М HCl.

#### Абсорбція.

Леналідомід швидко всмоктується після перорального прийому в умовах голодування у здорових добровольців, при цьому максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається від 0,5 до 2 годин після введення. У пацієнтів, а також у здорових добровольців  $C_{max}$  і площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зростають пропорційно зі збільшенням дози. Багаторазове застосування не викликає помітного накопичення лікарського засобу. У плазмі крові відносна експозиція S- та R-енантіомерів леналідоміду становить приблизно 56 % і 44 % відповідно.

Спільний прийом із жирною та калорійною їжею у здорових добровольців знижує ступінь абсорбції лікарського засобу, у результаті чого приблизно на 20 % зменшується AUC і на 50 % знижується  $C_{max}$  у плазмі крові. Проте в основних передреєстраційних дослідженнях множинної мієломи та МДС, де вивчались ефективність і безпека леналідоміду, лікарський засіб приймали незалежно від вживання їжі. Отже, леналідомід можна приймати незалежно від вживання їжі.

Популяційний аналіз фармакокінетики вказує на те, що рівень всмоктування при пероральному застосуванні леналідоміду схожий у пацієнтів із ММ, МДС та лімфомаю клітин мантійної зони.

#### Розподіл

*In vitro* зв'язування ( $^{14}C$ )-леналідоміду з білками плазми крові у пацієнтів із ММ та у здорових добровольців низьке і становить у середньому 23 і 29 % відповідно. Леналідомід наявний у сім'яній рідині (< 0,01 % дози) після введення у дозі 25 мг/добу і не виявляється через 3 дні після припинення прийому лікарського засобу у здорових добровольців.

#### Біотрансформація та елімінація

Результати дослідження в організмі людини на основі даних *in vitro* демонструють, що ізоферменти системи цитохрому P<sub>450</sub> не беруть участь у метаболізмі леналідоміду, тому при спільному застосуванні леналідоміду з лікарськими засобами, що пригнічують ізоферменти системи цитохрому P<sub>450</sub>, метаболічні лікарські взаємодії малоімовірні. Результати дослідження *in vitro* демонструють відсутність інгібуючої дії леналідоміду на ізоферменти CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A або UGT1A1. Тому леналідомід навряд чи викличе будь-які клінічно значущі взаємодії між лікарськими засобами при спільному застосуванні зі субстратами цих ферментів.

Відповідно до даних дослідження *in vitro* леналідомід не є субстратом білка резистентності раку молочної залози людини (BCRP), переносником білка множинної лікарської резистентності (MRP) MRP1, MRP2 або MRP3, переносником органічних

аніонів (OAT) OAT1 та OAT3, поліпептида-переносника органічних аніонів 1B1(OATP1B1), переносником органічних катіонів (OCT) OCT1 та OCT2, білка-переносника множинної резистентності та виведення токсинів MATE (Multidrug and toxin extrusion protein), MATE1 і переносників органічних катіонів (OCTN) OCTN1 та OCTN2. Результати дослідження *in vitro* показують, що леналідомід не призводить до інгібування експортуючої помпи жовчних кислот людини BSEP (Bile Salt Export Pump – насос експорту жовчних кислот), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 та OCT2. Більшість леналідоміду виводиться із сечею. Доля ниркової екскреції у загальному кліренсі в пацієнтів із нормальною функцією нирок становить 90 %. 4 % леналідоміду виводиться з калом.

Леналідомід майже не метаболізується в організмі, 82 % дози виводиться у незміненому вигляді із сечею. Гідрокси-леналідомід та N-ацетил-леналідомід становлять відповідно 4,59 % та 1,83 % від загальної екскреції. Нирковий кліренс леналідоміду перевищує швидкість клубочкової фільтрації, тому активно секретується.

У дозах від 5 до 25 мг/добу період напіввиведення у плазмі крові становить приблизно 3 години у здорових добровольців та коливається від 3 до 5 годин у пацієнтів із ММ, МДС або лімфомою з клітин мантийної ділянки.

#### Особливі групи пацієнтів.

##### Пацієнти літнього віку.

Для оцінки фармакокінетики у людей літнього віку ніяких спеціальних клінічних досліджень не проводили. Популяційний аналіз фармакокінетики охоплював пацієнтів віком від 39 до 85 років, його результати свідчать про те, що вік не впливає на кліренс леналідоміду (експозицію в плазмі). З огляду на підвищену імовірність порушення функції нирок у пацієнтів літнього віку слід дотримуватися обережності при підборі дози препарату і здійснювати ретельний контроль функції нирок на тлі терапії.

##### Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Фармакокінетику леналідоміду вивчали на пацієнтах із нирковою недостатністю у зв'язку з тим, що дана патологія не належить до передракових станів. У цьому дослідженні для класифікації функції нирок використовували два методи: вимірювання кліренсу креатиніну в сечі протягом 24 годин та оцінку кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта-Голта. Результати показують, що при зниженні функції нирок (< 50 мл/хв) загальний кліренс леналідоміду зменшується пропорційно до збільшення AUC. AUC була збільшена приблизно у 2,5, 4 і 5 разів у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю, тяжкою нирковою недостатністю та термінальною стадією ниркової недостатності відповідно порівняно з групою, яка поєднувала пацієнтів із нормальною функцією нирок та пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок. Період напіввиведення леналідоміду збільшився приблизно з 3,5 години у пацієнтів із кліренсом креатиніну (КК) > 50 мл/хв до більше ніж 9 годин у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (КК < 50 мл/хв). Однак ниркова недостатність не змінює пероральну абсорбцію леналідоміду.  $C_{max}$  була однаковою у здорових добровольців і в пацієнтів з нирковою недостатністю. Приблизно 30 % лікарського засобу виводиться під час одного 4-годинного сеансу гемодіалізу. Рекомендоване коригування дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок описане в розділі «Спосіб застосування та дози».

##### Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Популяційний аналіз фармакокінетики охоплював пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки (N=16, загальний білірубін від > 1 до  $\leq 1,5$  x ВМН (верхня межа норми) або АСТ > ВМН). Його результати свідчать про те, що легке порушенням функції печінки не впливає на кліренс леналідоміду (експозицію в плазмі). Немає доступних даних про застосування препарату пацієнтам із порушеннями функції печінки від помірного до важкого ступеня.

##### Інші внутрішні фактори.

Популяційний аналіз фармакокінетики продемонстрував, що маса тіла (33–135 кг), стать, раса і тип гематологічної злоякісної пухлини (ММ, МДС) не мають клінічно значущого впливу на кліренс леналідоміду у дорослих пацієнтів.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### Множинна мієлома (ММ).

Леналідомід-Віста як монотерапія показаний для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з уперше діагностованою ММ, які перенесли трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (ТАСК).

Леналідомід-Віста у складі комбінованої терапії дексаметазоном або бортезомібом та дексаметазоном, або мелфаланом та преднізоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою ММ, яким протипоказана трансплантація. Леналідомід-Віста у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із ММ, які отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії.

##### Мієлодиспластичний синдром (МДС).

Як монотерапія Леналідомід-Віста показаний для лікування дорослих пацієнтів із трансфузійно залежною анемією внаслідок низького- або проміжного-1 ризику виникнення МСД, пов'язаних з ізольованою делецією 5q цитогенетичною аномалією, коли інші варіанти лікування недостатні або неприйнятні.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Період вагітності.

Жінки репродуктивного віку, окрім тих, які дотримуються всіх умов «Програми по запобіганню вагітності» (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### ***Особливі заходи безпеки.***

Капсули не можна відкривати або подрібнювати. При контакті порошку леналідоміду зі шкірою необхідно негайно і ретельно промити шкіру водою з милом. При контакті леналідоміду зі слизовими оболонками їх слід ретельно промити водою. Невикористаний препарат або відходи слід повернути до медичного закладу для безпечної утилізації згідно з місцевими вимогами.

Медичні працівники та доглядаючі особи повинні носити одноразові рукавички під час роботи з блистером або капсулами.

Вагітні жінки або жінки, які підозрюють, що можуть бути вагітними, не повинні працювати з блистером або капсулами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Еритропоетичні лікарські засоби, а також інші лікарські засоби, які можуть підвищувати ризик тромбозу, наприклад препарати для гормонозамісної терапії, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ММ, які приймають леналідомід у комбінації з дексаметазоном.

##### *Пероральні контрацептиви*

Жодного дослідження лікарської взаємодії з пероральними контрацептивами не проводилося. Леналідомід не є індуктором ферментів. У дослідженнях *in vitro* на гепатоцитах людини леналідомід у різних випробуваних концентраціях не індукуює цитохроми СYP1A2, СYP2B6, СYP2C9, СYP2C19 та СYP3A4/5. Тому при застосуванні одного леналідоміду не очікується поява індукції, що може призводити до зниження ефективності лікарських засобів, зокрема гормональних контрацептивів. Дексаметазон, як відомо, є слабким або помірним індуктором СYP3A4 та, імовірно, також впливає на інші

ферменти та транспортери. Не виключається, що ефективність пероральної контрацепції може знижуватися протягом лікування. Для ефективного попередження вагітності необхідно використовувати засоби, зазначені в Програмі запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Варфарин.*

Одночасне застосування декількох доз леналідоміду по 10 мг не впливає на фармакокінетику одноразової дози R- і S-варфарину. Одночасний прийом одноразової дози 25 мг дози варфарину не впливає на фармакокінетику леналідоміду. Однак невідомо, чи є взаємодія при клінічному застосуванні (супутня терапія з дексаметазоном). Дексаметазон є слабким або помірним індуктором ферментів, про його вплив на варфарин нічого невідомо. Під час лікування рекомендується ретельний контроль концентрації варфарину.

#### *Дигоксин.*

Одночасне застосування леналідоміду в дозі 10 мг/добу з дигоксином підвищує вміст дигоксину в плазмі крові (0,5 мг – разова доза) на 14 % з 90 % ДІ (довірчий інтервал) [0,52 % — 28,2 %]. Не відомо, чи буде ефект відрізнятися під час терапевтичної ситуації (більш високі дози леналідоміду в поєднанні з дексаметазоном). Отже, під час лікування леналідомідом рекомендується проводити моніторинг концентрації дигоксину.

#### *Статини.*

Існує підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при застосуванні статинів із леналідомідом, які можуть бути просто добавками. У зв'язку з цим у перші тижні лікування рекомендується проводити ретельний клінічний та лабораторний моніторинг.

#### *Дексаметазон.*

Одночасне застосування однієї або декількох доз дексаметазону (40 мг/кг) не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику багаторазового прийому леналідоміду (25 мг/добу).

#### *Взаємодія з інгібіторами P-глікопротеїну (P-gp).*

Леналідомід *in vitro* є субстратом для P-gp, а не його інгібітором. Одночасне застосування декількох доз сильного P-gp інгібітора хінідину (600 мг 2 рази на добу) або помірною P-gp інгібітора/субстрата темсиролімусу (25 мг) не має клінічно значущого ефекту на фармакокінетику леналідоміду (25 мг/добу). Одночасне застосування леналідоміду не змінює фармакокінетику темсиролімусу.

### **Особливості застосування.**

Якщо леналідомід призначають у комбінації з іншими лікарськими засобами, перед початком лікування необхідно ознайомитися з відповідними інструкціями для медичного застосування.

#### Застосування в окремих групах населення.

##### Попередження щодо вагітності.

Леналідомід є структурним аналогом талідоміду, який чинить виражену тератогенну дію та може викликати тяжкі й небезпечні для життя вроджені вади. Експериментальні дослідження на мавпах показали результати, які подібні до раніше описаних результатів для талідоміду. Умови виконання Програми запобігання вагітності повинні поширюватися на всіх пацієнтів із дітородним потенціалом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Умов «Програми запобігання вагітності» повинні дотримуватися всі пацієнтки, за винятком наявності надійних свідчень того, що пацієнтка не має здатності до дітонародження.

#### *Критерії для жінок, які не здатні до дітонародження*

Жінки-пацієнтки або жінки-партнери чоловіків-пацієнтів вважаються здатними до дітонародження, окрім випадків, коли наявний хоча б один із перерахованих критеріїв:

- вік  $\geq 50$  років і тривалість природної аменореї  $\geq 1$  року (аменорея внаслідок протиракової терапії або під час годування груддю не виключає здатності до дітнародження);
- рання недостатність яєчників, підтверджена спеціалістом-гінекологом;
- двобічна сальпінгоофоректомія або гістеректомія в анамнезі;
- генотип ХУ, синдром Тернера, агенезія матки.

#### Консультавання.

Застосування леналідоміду жінкам зі збереженим репродуктивним потенціалом протипоказане, окрім випадків, коли виконуються усі умови, зазначені нижче:

#### Жінка.

- розуміє про ймовірну тератогенну дію препарату Леналідомід-Віста на плід;
- розуміє необхідність безперервного використання ефективних методів контрацепції протягом 4 тижнів до початку лікування, під час лікування і протягом 4 тижнів після закінчення лікування леналідомідом;
- навіть якщо у жінки дітородного віку аменорея, пацієнтка повинна дотримуватися всіх порад щодо ефективної контрацепції;
- повинна бути у змозі дотримуватися ефективних контрацептивних заходів;
- повинна знати і розуміти можливі наслідки вагітності та необхідність термінового звернення за консультацією при підозрі на вагітність;
- розуміє необхідність невідкладного початку лікування леналідомідом відразу після отримання негативних результатів тесту на вагітність;
- розуміє необхідність проведення тесту і виконувати тест на вагітність кожні 4 тижні, за винятком підтвердженої трубної стерилізації;
- підтверджує, що розуміє ризик можливих небажаних наслідків і необхідність запобіжних заходів у період лікування леналідомідом.

Дані вивчення фармакокінетики леналідоміду у чоловіків-добровольців свідчать про те, що під час лікування леналідомід наявний у сім'яній рідині на гранично низькому рівні та у здорових чоловіків уже не виявляється протягом 3-х днів після припинення лікування. Як запобіжний захід всі пацієнти чоловічої статі, які приймають леналідомід, повинні відповідати таким вимогам:

#### Чоловік.

- повинен розуміти очікуваний тератогенний ризик при сексуальному контакті з вагітною жінкою або жінкою дітородного віку;
- повинен розуміти необхідність використання презерватива при сексуальному контакті з вагітною жінкою або жінкою репродуктивного віку без використання ефективних методів контрацепції (навіть якщо чоловіку зробили вазектомію) у період лікування та протягом 1 тижня після перерви у ліванні/завершення лікування;
- пацієнти-чоловіки, які приймають леналідомід, не повинні здавати сперму протягом 4 тижнів після припинення застосування.
- повинен розуміти, що якщо його партнерка завагітніє у той час, коли він приймає леналідомід або невдовзі після того, як він припинив його приймати, то він повинен негайно повідомити про це свого лікаря; також рекомендується направити жінку-партнера до лікаря, який спеціалізується або має досвід з тератології, для оцінки ризиків та отримання рекомендацій.

Лікар, який призначає лікування препаратом Леналідомід-Віста жінкам зі збереженим репродуктивним потенціалом, повинен

- переконатися в тому, що пацієнтка дотримується умов Програми запобігання вагітності, зокрема підтвердження того, що вона належним чином розуміє проблему;
- отримати згоду пацієнтки на обов'язкове дотримання нею усіх умов вищезазначеної Програми.

#### *Правила контрацепції.*

Жінки зі збереженим репродуктивним потенціалом повинні використовувати принаймні один з ефективних методів контрацепції протягом 4-х тижнів до початку лікування, під час усього курсу лікування та до 4-х тижнів після закінчення лікування леналідомідом навіть у разі тимчасового припинення терапії. Виняток становлять лише пацієнтки, які повністю утримуються від статевих відносин протягом усього зазначеного терміну, що документується щомісяця. Якщо жінка не підбрала ефективний метод контрацепції, то пацієнтку потрібно направити до медичного працівника, який має належну кваліфікацію для консультування з питань ефективної контрацепції, щоб її розпочати.

До прийнятних методів контрацепції належать:

- імплант;
- внутрішньоматкова левоноргестрел-рилізінг система (ВМС);
- лікарські засоби медроксипрогестерону ацетату;
- трубна стерилізація;
- сексуальні контакти з партнером, якому зробили вазектомію; вазектомія партнера підтверджується двома негативними аналізами сім'яної рідини;
- прогестеронвмісні пероральні контрацептиви, що пригнічують овуляцію (наприклад, дезогестрел).

Не рекомендується застосовувати комбіновані пероральні контрацептиви пацієнтам із ММ, які приймають леналідомід у складі комбінованої терапії, і меншою мірою – пацієнтам із МДС, які приймають як монотерапію леналідомід, через підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії. Якщо пацієнтка застосовує комбіновані пероральні контрацептиви, то вона повинна перейти на один з ефективних методів, що перераховані вище. Ризик венозної тромбоемболії триває протягом 4-6 тижнів після припинення прийому комбінованих пероральних контрацептивів. Ефективність протизаплідних стероїдних засобів може бути знижена при одночасній з дексаметазоном терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Імпланти та внутрішньоматкові левоноргестрел-рилізінг системи пов'язані з підвищеним ризиком інфікування під час встановлення та нерегулярними вагінальними кровотечами. Пацієнтам, особливо з нейтропенією, потрібно особливо уважно розглядати можливість профілактичного застосування антибіотиків.

Використання ВМС, які виділяють мідь, зазвичай не рекомендується через потенційний ризик інфікування під час уведення і підвищеної крововтрати під час менструації, яка може посилити ступінь тяжкості нейтропенії або тромбоцитопенії у хворі.

*Тест на вагітність.*

Відповідно до місцевої практики, тест на вагітність у жінок дітородного віку потрібно виконувати під медичним наглядом відповідно до зазначеного нижче. Мінімальна чутливість тесту повинна становити 25 мМО/мл. Ця вимога стосується і жінок дітородного віку, які практикують абсолютне та тривале утримання. В ідеалі, тест на вагітність, видача рецепта та видача препарату повинні відбуватися в один день. Видача леналідоміду жінкам дітородного віку повинна відбуватися протягом 7 днів після призначення.

*До початку лікування.*

Тест на вагітність слід виконувати під медичним наглядом під час консультування, коли леналідомід уже прописано, або за 3 дні до відвідування лікаря, якщо пацієнтка користувалась ефективними методами контрацепції не менше 4-х останніх тижнів. Результати тесту повинні підтвердити факт відсутності вагітності у пацієнтки, коли вона починає лікування леналідомідом.

*Спостереження та закінчення лікування.*

Тест на вагітність слід повторювати під медичним наглядом кожні 4 тижні, охоплюючи 4 тижні після закінчення лікування, за винятком випадку, коли є підтвердження трубної стерилізації. Дані тести на вагітність слід проводити у день призначення або за 3 дні до відвідування лікаря.

### *Додаткові заходи безпеки.*

Пацієнти не повинні передавати препарат Леналідомід-Віста іншим особам. Невикористаний препарат рекомендується повернути до медичного закладу після закінчення лікування. Пацієнтові не дозволяється бути донором крові протягом всього періоду лікування препаратом Леналідомід-Віста і протягом 1 тижня після його закінчення.

### *Навчальні матеріали, обмеження у призначенні і видачі препарату.*

З метою допомоги пацієнтам запобігти впливу леналідоміду на плід власник реєстраційного посвідчення повинен надати медичному персоналу навчальні матеріали, щоб обґрунтувати застереження щодо тератогенності леналідоміду, рекомендувати контрацепцію перед початком терапії і роз'яснити необхідність проведення тестів на вагітність. Лікар повинен поінформувати пацієнтів чоловічої та жіночої статі про ризик розвитку тератогенного ефекту леналідоміду і суворі заходи щодо попередження вагітності відповідно до Програми запобігання вагітності. Лікар повинен забезпечити пацієнта навчальною брошурою і картою пацієнта та/або еквівалентним документом згідно із введеною національною системою карток пацієнтів. Національну систему контрольованої видачі було введено у співробітництві з кожним національним компетентним органом влади. Система контрольованої видачі включає використання картки пацієнта та/або еквівалентного документа для контролю призначення та/або видачі, а також збір детальних даних щодо призначення з метою уважного спостереження за неналежним використанням у межах національної території. В ідеалі, тест на вагітність, призначення лікування та видача препарату повинні відбуватися в один і той же день. Видача леналідоміду жінкам зі збереженим репродуктивним потенціалом повинна відбуватися не пізніше 7 днів після призначення терапії і отримання негативного результату тесту на вагітність, виконаного під наглядом лікаря.

Рецепти для жінок дітородного віку можуть бути виписані з рахунку тривалості лікування максимум 4 тижні відповідно до затверджених показань щодо режимів дозування, а рецепти для всіх інших пацієнтів можуть бути виписані з рахунку тривалості лікування максимум 12 тижнів.

### Інші спеціальні попередження та застереження при застосуванні препарату.

#### Серцево-судинні розлади.

##### *Інфаркт міокарда.*

Відомо, що інфаркт міокарда було зареєстровано у пацієнтів, які отримували леналідомід, особливо у тих, які мають відомі фактори ризику, та протягом перших 12 місяців при застосуванні у поєднанні з дексаметазоном. У разі наявності відомих факторів ризику, зокрема тромбозів в анамнезі, необхідно уважно контролювати стан хворих, а також вживати дії, спрямовані на можливе зменшення впливу факторів ризику, які можуть бути змінені (наприклад, паління, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія).

##### *Венозна та артеріальна тромбоемболія.*

У пацієнтів із ММ поєднання леналідоміду з дексаметазоном пов'язано з підвищенням ризику розвитку венозної тромбоемболії (переважно тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії), що меншою мірою спостерігалось при застосуванні комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном.

У пацієнтів із ММ, МДС лікування леналідомідом у вигляді монотерапії пов'язується з більш низьким ризиком венозної тромбоемболії (переважно тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії), ніж у хворих із ММ, яких лікують леналідомідом у комбінованій терапії.

У хворих із ММ на тлі комбінованої терапії леналідомідом і дексаметазоном відзначається підвищення ризику артеріальної тромбоемболії (АТЕ) (головним чином, інфаркту міокарда та інсульту), що меншою мірою спостерігалось при застосуванні комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном. Ризик АТЕ нижчий у хворих із ММ, яких



лікують леналідомідом у вигляді монотерапії, ніж у хворих із ММ, які отримують лікування леналідомідом у складі комбінованої терапії.

Відповідно, за пацієнтами, які мають відомі фактори ризику розвитку тромбоемболії, зокрема наявність тромбозу в анамнезі, необхідно уважно стежити. Повинні бути прийняті запобіжні заходи, щоб спробувати звести до мінімуму всі фактори ризику, що можуть бути модифіковані (наприклад, паління, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія). Супутнє застосування стимуляторів еритропоезу або наявність в анамнезі випадків тромбоемболії також може підвищувати ризик розвитку тромбозів. Отже, стимулятори еритропоезу або інші агенти, які можуть збільшити ризик тромбозу (наприклад, замісна гормональна терапія), слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ММ, які отримують леналідомід із дексаметазоном. При концентрації гемоглобіну понад 12 г/дл потрібно припинити використання стимуляторів еритропоезу.

Лікарі і пацієнти повинні уважно оцінювати ознаки і симптоми тромбоемболії. Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність негайного звернення до лікаря у разі появи таких симптомів як задишка, біль у грудній клітці, набряк верхньої або нижньої кінцівки. Рекомендується застосовувати антитромботичні лікарські засоби для профілактики венозних тромбоемболій, особливо повинні бути рекомендовані пацієнтам із додатковими факторами ризику тромбоутворення. Рішення про застосування антитромботичних лікарських засобів із профілактичною метою повинно бути зроблено тільки після ретельної оцінки основних факторів ризику окремого пацієнта.

При виникненні у пацієнта будь-якого тромбоемболічного ускладнення застосування препарату потрібно негайно припинити і надати стандартну антикоагулянтну терапію. Після того, як стан пацієнта стабілізується на тлі лікування антикоагулянтами та всі тромбоемболічні ускладнення будуть усунені, лікування леналідомідом може бути заново розпочате з початкової дози залежно від оцінки ризик/користь. Пацієнту слід продовжувати антикоагулянтну терапію протягом курсу лікування леналідомідом.

#### Легенева гіпертензія.

Повідомлялося про випадки легеневої гіпертензії, деякі з летальним наслідком, у пацієнтів, які застосовували леналідомід. Перед початком та під час терапії леналідомідом пацієнтів слід обстежувати на наявність ознак та симптомів серцево-легеневих захворювань.

#### Нейтропенія і тромбоцитопенія.

Основними дозолімітуючими токсичними явищами леналідоміду є нейтропенія і тромбоцитопенія. Протягом перших 8 тижнів лікування леналідомідом рекомендується на початку лікування і щотижня проводити розгорнутий аналіз крові, зокрема визначення лейкоцитарної формули, кількості тромбоцитів, гемоглобіну, гематокриту. У подальшому дослідження крові потрібно виконувати щомісяця для визначення можливої появи цитопеній. У випадку розвитку нейтропенії може знадобитися зниження дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку нейтропенії доцільно призначення препаратів фактора росту. Пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність своєчасно повідомляти лікаря про будь-яке підвищення температури. Слід з обережністю призначати леналідомід з іншими мієлосупресивними препаратами. Пацієнтам та лікарям рекомендується відстежувати ознаки і симптоми кровотечі, включаючи петехії і носові кровотечі, особливо у випадках, коли одночасно застосовуються лікарські засоби, які можуть викликати кровотечу.

• *Вперше діагностована множинна мієлома (ВДММ): пацієнти, яким зробили TACK і які отримують підтримувальну терапію леналідомідом.*

До негативних реакцій із дослідження CALGB 100104 належали явища, про які повідомляли після застосування високих доз мелфалану і TACK (ВДМ/TACK), а також явища з періоду підтримувального лікування. Другий аналіз виявляв явища, які сталися після початку підтримувального лікування. У дослідженні IFM 2005-02 небажані реакції реєструвалися тільки в період підтримувального лікування.

Загалом нейтропенія 4 ступеня тяжкості спостерігалася з вищою частотою у групах підтримувального лікування леналідомідом порівняно з групами плацебо, у двох дослідженнях, де оцінювалось підтримувальне лікування леналідомідом, у пацієнтів із ВДММ, які перенесли TACK (32,1 % проти 26,7 % [16,1 % проти 1,8 % після початку підтримувального лікування] у дослідженні CALGB 100104 і 16,4 % проти 0,7 % у дослідженні IFM 2005-02 відповідно).

Небажані явища, які виникли на тлі лікування і стали причиною припинення застосування леналідоміду, зафіксовано у 2,2 % пацієнтів у дослідженні CALGB 100104 та у 2,4 % пацієнтів у дослідженні IFM 2005-02 відповідно. Про фебрильну нейтропенію 4 ступеня повідомляли з однаковою частотою у групах пацієнтів, які приймали підтримувальну дозу леналідоміду, порівняно з групами плацебо в обох дослідженнях (0,4 % проти 0,5 % [0,4 % проти 0,5 % після початку підтримувального лікування] у дослідженні CALGB 100104 і 0,3 % проти 0 % у дослідженні IFM 2005-02 відповідно). Пацієнтам радять негайно повідомляти про випадки підвищення температури, можливо буде необхідно перервати лікування або зменшити дозу.

Тромбоцитопенія 3 або 4 ступеня спостерігалась із вищою частотою у групах пацієнтів, які приймали підтримувальну дозу леналідоміду, порівняно з групами плацебо у дослідженнях, де оцінювали підтримувальне лікування леналідомідом у пацієнтів із ВДММ, яким зробили TACK (37,5 % проти 30,3 % [17,9 % проти 4,1 % після початку підтримувального лікування] у дослідженні CALGB 100104 і 13,0 % проти 2,9 % у дослідженні IFM 2005-02 відповідно).

Рекомендується ретельний контроль з боку лікаря і пацієнта ознак та симптомів підвищеної кровоточивості, включаючи петехії та кровотечу з носа, особливо у пацієнтів, які одночасно отримують лікарські засоби, що можуть викликати кровотечу.

- *ВДММ: пацієнти, яким неможливо зробити трансплантацію і яких лікують леналідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном.*

Нейтропенія 4 ступеня спостерігалась з меншою частотою у групі пацієнтів, яких лікували (RVd) леналідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, ніж у групі порівняння Rd (2,5 % проти 5,9 %) у дослідженні SWOG S0777. З аналогічною частотою повідомлялося про фебрильну нейтропенію 4-го ступеня у групі RVd та Rd (0,0 % проти 0,4 %). Пацієнтів слід попередити щодо необхідності негайного повідомлення про виникнення гарячки. Можливе переривання лікування та/або зменшення дози препарату. Тромбоцитопенія 3 або 4 ступеня спостерігалась із вищою частотою у групі RVd порівняно з групою порівняння Rd (17,2 % проти 9,4 %).

- *ВДММ: пацієнти, яким неможливо зробити трансплантацію і яких лікують леналідомідом у комбінації з низькою дозою дексаметазону*

Нейтропенія 4 ступеня спостерігалась у групах леналідоміду у комбінації з низькою дозою дексаметазону меншою мірою, ніж у групі порівняння (8,5 % у Rd [тривале лікування] і Rd18 [лікування упродовж 18 4-тижневих циклів] порівняно з 15 % у групі мелфалану/преднізону/талідоміду). Епізоди фебрильної нейтропенії 4 ступеня узгоджувалися з групою порівняння (0,6 % у Rd і Rd18 у пацієнтів, які отримували леналідомід/дексаметазон порівняно з 0,7 % у групі мелфалану/преднізону/талідоміду) (див. розділ «Побічні реакції»).

Тромбоцитопенія III або IV ступеня спостерігалася меншою мірою у групах Rd і Rd18, ніж у групі порівняння (8,1 % проти 11,1 %).

- *ВДММ: пацієнти, яким неможливо зробити трансплантацію і яких лікують леналідомідом у комбінації з мелфаланом і преднізоном.*

Комбінація леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у клінічних дослідженнях пацієнтів із уперше діагностованою ММ пов'язується з вищою частотою нейтропенії 4 ступеня (34,1 % у групі мелфалану, преднізону і леналідоміду, за якою йдуть пацієнти, які отримують леналідомід [MPR+R] і мелфалан, преднізон і леналідомід, після чого йдуть пацієнти, яким дають плацебо [MPR+p] порівняно з 7,8 % у MPr+p пацієнтів).

Епізоди фебрильної нейтропенії 4 ступеня спостерігалися нечасто (1,7 % у пацієнтів MPR+R/MPR+p порівняно з 0,0 % у пацієнтів MPr+p) (див. розділ «Побічні реакції»). Комбінація леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у пацієнтів з ММ пов'язується з вищою частотою тромбоцитопенії 3 і 4 ступеня (40,4 % у пацієнтів MPR+R/MPR+p порівняно з 13,7 % у пацієнтів MPr+p) (див. розділ «Побічні реакції»).

- *ММ: пацієнти, які отримали принаймні одну лінію терапії*

Комбінація леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів із ММ, які раніше отримали принаймні один курс терапії, пов'язана з вищою частотою нейтропенії IV ступеня (5,1 % у групі, яка отримувала леналідомід/дексаметазон, порівняно з 0,6 % у групі, яка отримувала плацебо/дексаметазон); епізоди фебрильної нейтропенії IV ступеня спостерігалися рідко (0,6 % у групі, яка отримувала леналідомід/дексаметазон, порівняно з 0,0 % у групі, яка отримувала плацебо/дексаметазон) (див. розділ «Побічні реакції»). Комбінація леналідоміду з дексаметазоном при ММ пов'язана з вищою частотою тромбоцитопенії III-IV ступеня (9,9 % і 1,4 % відповідно у групі, яка отримувала леналідомід/дексаметазон, порівняно з 2,3 % і 0,0 % у групі, яка отримувала плацебо/дексаметазон) (див. розділ «Побічні реакції»).

- *МДС.*

Лікування леналідомідом МДС пов'язано з вищою частотою нейтропенії та тромбоцитопенії III-IV ступеня порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Порушення функції щитовидної залози.

Відомо про випадки гіпотиреозу та гіпертиреозу. Перед початком лікування рекомендується оптимальний контроль супутніх станів, які можуть впливати на функцію щитовидної залози. Також рекомендується проводити оцінку функції щитовидної залози перед початком лікування та її регулярний контроль на тлі застосування лікарського засобу.

#### Периферична нейропатія.

Леналідомід – структурний аналог талідоміду, який, як відомо, викликає серйозну периферичну нейропатію. При тривалому лікуванні леналідомідом, та у комбінації з дексаметазоном, або з мелфаланом та преднізоном вперше діагностованої ММ не було зафіксовано підвищення частоти периферичної нейропатії. При внутрішньовенному введенні бортезомібу та дексаметазону для лікування вперше діагностованої ММ була зафіксована більш висока частота периферичної нейропатії. Частота була нижчою при підшкірному введенні бортезомібу.

#### Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Враховуючи, що леналідомід значною мірою виводиться з організму нирками, у пацієнтів із нирковою недостатністю слід проявляти обережність у виборі дози, також рекомендується проводити моніторинг функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Транзиторне погіршення клінічних проявів пухлини і синдром лізису пухлини (СЛП).

Оскільки леналідомід має протипухлинну активність, може виникнути таке ускладнення, як синдром лізису пухлини. СЛП та реакція пухлинного спалаху (РПС) включаючи випадки з летальним наслідком, що реєструвалась під час досліджень застосування лікарського засобу, зазвичай спостерігаються у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ), а нечасто – у пацієнтів з лімфомами, котрі лікувалися леналідомідом. Під час лікування леналідомідом були зареєстровані летальні випадки від СЛП. Найвищий ризик СЛП і реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини існує у хворих, які мають велике пухлинне навантаження перед початком лікування. Призначати цим хворим леналідомід слід з обережністю. За цими пацієнтами потрібно уважно спостерігати, особливо протягом першого циклу або при підвищенні дози, необхідно також дотримуватися відповідних застережних заходів. Про СЛП у пацієнтів із ММ, які отримували леналідомід, повідомляли рідко; немає повідомлень про таке ускладнення у

пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом (МДС), які отримували леналідомід. Пацієнтам із великим пухлинним навантаженням потрібно уважно стежити за побічними реакціями, зокрема за РПС (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). В окремому дослідженні фази 2 МКЛ один випадок реакції пухлинного спалаху мав летальний наслідок.

Високе пухлинне навантаження – це щонайменше один осередок  $\geq 5$  см у діаметрі або 3 осередки  $\geq 3$  см у діаметрі.

#### Рання смерть.

У дослідженні MCL-002 загалом спостерігалось явне підвищення частоти ранньої смерті (впродовж 20 тижнів). Пацієнти з великим пухлинним навантаженням на початку лікування мають підвищений ризик ранньої смерті, спостерігалось 16/81 (20 %) ранніх смертей у групі леналідоміду і 2/28 (7 %) ранніх смертей у контрольній групі. Упродовж 52 тижнів відповідні цифри були 32/81 (40 %) і 6/28 (21 %).

#### Небажані явища.

У дослідженні MCL-002, під час циклу лікування 1, 11/81 (14 %) пацієнтів з великим пухлинним навантаженням припинили лікування у групі леналідоміду проти 1/28 (4 %) у контрольній групі. Головною причиною припинення лікування для пацієнтів із великим пухлинним навантаженням під час циклу лікування 1 у групі леналідоміду були небажані явища, 7/11 (64 %).

Тому за пацієнтами з великим пухлинним навантаженням слід уважно спостерігати на предмет небажаних явищ, зокрема ознак реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини.

Велике пухлинне навантаження визначалось як принаймні одна пухлина  $\geq 5$  см у діаметрі або 3 пухлини  $\geq 3$  см.

#### Алергічні реакції.

Відомо про випадки алергічних реакцій/реакцій гіперчутливості у пацієнтів, які отримували леналідомід. За пацієнтами, які раніше мали алергічні реакції під час лікування талідомідом, слід ретельно спостерігати, оскільки в літературі повідомлялося про можливі перехресні реакції між леналідомідом і талідомідом.

#### Тяжкі шкірні реакції.

Є повідомлення про серйозні шкірні реакції під час лікування леналідомідом, зокрема випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу і реакцію на препарат з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). Лікар, який призначає препарат, повинен розказати пацієнтам про ознаки і симптоми цих реакцій і порадити їм негайно звертатися за медичною допомогою при виникненні цих симптомів. При появі ексфолюативних або бульозних висипань на шкірі, або підозрі на розвиток синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу або DRESS необхідно припинити застосування леналідоміду. Застосування леналідоміду не відновлюють після зникнення шкірних проявів. Тимчасове припинення лікування або відміна леналідоміду також може розглядатися і при інших видах шкірних реакцій, залежно від їх серйозності. Леналідомід не можна призначати пацієнтам, в анамнезі яких є вказівки на тяжкі шкірні реакції на тлі застосування талідоміду.

#### Непереносимість лактози.

Капсули Леналідомід-Віста містять лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазної недостатності Lapp або глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей лікарський засіб.

#### Другі первинні злоякісні пухлини іншої локалізації.

У клінічних дослідженнях відзначена вища частота виникнення злоякісних первинних пухлин іншої локалізації (ППЛ) у пацієнтів, які раніше лікувалися леналідомідом і дексаметазоном (3,98 на 100 людино-років) порівняно з контрольною групою (1,38 на 100 людино-років). Неінвазивні ППЛ включають базилому або плоскоклітинний рак шкіри. Більшість інвазивних ППЛ належали до солідних пухлин.

У клінічних дослідженнях вперше діагностованої ММ у пацієнтів, які не підпадають під критерії для проведення трансплантації, спостерігається 4,9-кратне збільшення захворюваності гематологічними формами ППЛ (випадки ГМЛ, СЛП) у пацієнтів, які отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом та преднізолоном до прогресування (1,75 на 100 людино-років), порівняно з мелфаланом у комбінації з преднізолоном (0,36 на 100 людино-років). 2,12-кратне збільшення захворюваності солідних ППЛ спостерігалось у пацієнтів, які отримували леналідомід (9 циклів) у комбінації з мелфаланом та преднізолоном (1,57 на 100 людино-років), порівняно з мелфаланом у поєднанні з преднізолоном (0,74 на 100 людино-років).

У пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування або протягом 18 місяців, гематологічне зростання захворюваності ППЛ (0,16 на 100 людино-років) не було підвищеним порівняно з пацієнтами, які отримували талідомід у комбінації з мелфаланом і преднізолоном (0,79 на 100 людино-років). 1,3-кратне збільшення захворюваності солідних пухлин ППЛ спостерігалось у пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування або протягом 18 місяців (1,58 на 100 людино-років), порівняно з пацієнтами, які отримували талідомід у комбінації з мелфаланом і преднізолоном (1,19 на 100 людино-років).

Підвищений ризик вторинних первинних злоякісних новоутворень, пов'язаний із леналідомідом, також релевантний у контексті ВДММ після трансплантації стовбурових клітин. Хоча цей ризик ще не до кінця охарактеризований, слід пам'ятати про нього, плануючи застосування леналідоміду за таких умов.

Частота виникнення гематологічних злоякісних новоутворень, найчастіше це ГМЛ, МДС і В-клітинні злоякісні новоутворення (зокрема лімфома Ходжкіна), була 1,31 на 100 людино-років для груп леналідоміду і 0,58 на 100 людино-років для груп плацебо (1,02 на 100 людино-років для пацієнтів, які приймали леналідомід після ТАСК і 0,60 на 100 людино-років для пацієнтів, які не приймали леналідомід після ТАСК). Частота виникнення солідних пухлин ДПЗН була 1,36 на 100 людино-років для груп леналідоміду і 1,05 на 100 людино-років для груп плацебо (1,26 на 100 людино-років для пацієнтів, які приймали леналідомід після ТАСК і 0,60 на 100 людино-років для пацієнтів, які не приймали леналідомід після ТАСК).

Ризик виникнення гематологічних ППЛ необхідно враховувати перед початком застосування лікарського засобу або у комбінації з мелфаланом, або відразу після застосування високих доз мелфалану та проведення ТАСК. Лікарі повинні ретельно оцінювати пацієнтів до і під час лікування, використовуючи стандартний скринінг на рак для виявлення виникнення ППЛ та своєчасного лікування.

Прогресування до гострого мієлоїдного лейкозу при низькому та середньому-1 ризику МДС.

- Каріотип.

Із прогресуванням до ГМЛ в осіб, залежних від переливань крові і таких, що мають аномалію Del (5q), пов'язують базальні змінні, зокрема комплексну цитогенетику. У комбінованому аналізі двох клінічних досліджень леналідоміду при МДС з низьким або середнім-1 ризиком в осіб із комплексною цитогенетикою був найвищий оцінений 2-річний кумулятивний ризик прогресування до ГМЛ (38,6 %). Оцінений 2-річний показник прогресування до ГМЛ у пацієнтів з ізольованою аномалією Del (5q) був 13,8 %, порівняно з 17,3 % для пацієнтів із Del (5q) і однією додатковою цитогенетичною аномалією.

Як наслідок, співвідношення користі/ризиків леналідоміду, коли МДС пов'язується з Del (5q) і комплексною цитогенетикою, невідоме.

- Статус TP53.

Мутація TP53 наявна у 20-25 % пацієнтів із меншим рівнем ризику МДС Del 5q і пов'язується з вищим ризиком прогресування до ГМЛ. В аналізі за отриманими результатами клінічного дослідження леналідоміду при МДС з низьким або середнім-1

ризиком (MDS-004), оцінений 2-річний показник прогресування до ГМЛ був 27,5 % у пацієнтів із позитивним ІНС-p53 (1 % поріг відсічки забарвлення ядер за допомогою імуногістохімічної оцінки протеїну p53 як сурогату для статусу мутації TP53) і 3,6 % у пацієнтів із негативним ІНС-p53 ( $p=0,0038$ ).

#### Печінкові розлади.

Печінкова недостатність, зокрема з летальним наслідком, була зареєстрована у пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінованій терапії: зафіксовано гостру печінкову недостатність, токсичний гепатит, цитолітичний гепатит, холестатичний гепатит, цитолітичний і змішаний цитолітичний/холестатичний гепатит. Механізм тяжкої медикаментозної гепатотоксичності залишається невідомим, хоча в деяких випадках колишні вірусні захворювання печінки, підвищений рівень ферментів печінки, і, можливо, лікування антибіотиками можуть бути факторами ризику.

Багато повідомлялося про аномальні печінкові проби, що були зазвичай безсимптомні та поверталися до норми при припиненні прийому лікарського засобу. Після того як параметри повернулися до початкового рівня, може бути розглянуто відновлення лікування у меншій дозі.

Леналідомід виводиться нирками. Важливо коригувати дозу у пацієнтів із порушеннями функції нирок для того, щоб уникнути такої концентрації в плазмі, яка може збільшити ризик виникнення більш тяжких гематологічних побічних реакцій або гепатотоксичності. Контроль функції печінки особливо рекомендується при наявності в анамнезі або одночасної вірусної інфекції печінки, або при комбінації леналідоміду з лікарськими засобами, що можуть викликати дисфункцію печінки.

#### Інфекції з нейтропенією або без неї.

Пацієнти з ММ схильні до розвитку інфекцій, включно з пневмонією. Більш висока частота інфекцій спостерігалася при поєднанні леналідоміду з дексаметазоном, ніж при поєднанні МПТ (мелфалан, преднізон і талідомід) у пацієнтів з ВДММ, які не підлягають трансплантації, і при застосуванні підтримувальної терапії леналідомідом порівняно з плацебо у пацієнтів з ВДММ, яким зробили ТАСК. Інфекційні ускладнення III ступеня тяжкості спостерігалися у контексті нейтропенії менше ніж у третини пацієнтів. Пацієнтів із відомими факторами ризику розвитку інфекційних ускладнень слід ретельно контролювати. Всім пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря при перших ознаках інфекції (наприклад, кашель, гарячка), що дозволяє за рахунок швидко початого лікування зменшити тяжкість проявів.

#### Реактивація вірусу.

У пацієнтів, які отримували леналідомід, повідомляли про реактивацію вірусу, зокрема серйозні випадки реактивації оперізувального герпесу або вірусу гепатиту В (HBV). Деякі випадки вірусної реактивації мали летальні наслідки.

Деякі випадки реактивації оперізувального герпесу мали своїм наслідком дисемінований оперізувальний герпес, менінгітний оперізувальний герпес або оперізувальний герпес з офтальмологічними ускладненнями, що вимагає тимчасового утримання від лікування або постійного припинення лікування леналідомідом і призначення адекватного антивірусного лікування.

Рідко повідомляли про реактивацію гепатиту В у пацієнтів, які отримували леналідомід, які були попередньо інфіковані вірусом гепатиту В (HBV). Деякі з цих випадків прогресували до гострої печінкової недостатності, наслідком якої було припинення застосування леналідоміду та адекватне антивірусне лікування. Перед початком застосування леналідоміду слід встановити статус HBV. Для пацієнтів із позитивним результатом на інфекцію HBV рекомендована консультація лікаря, який має досвід у лікуванні гепатиту В. Слід виявляти обережність при застосуванні леналідоміду пацієнтам, попередньо інфікованим HBV, зокрема пацієнтам анти-HBc позитивним, але HBsAg негативним. Необхідно уважно спостерігати за цими пацієнтами на предмет ознак і симптомів активної інфекції HBV під час лікування.

### Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).

Повідомлялося про випадки ПМЛ, включаючи летальні, при застосуванні леналідоміду. Про виникнення ПМЛ повідомляли через кілька місяців або кілька років після початку лікування леналідомідом. Як правило, про такі випадки повідомляли у пацієнтів, які одночасно приймали дексаметазон або попередньо пройшли іншу імуносупресивну хіміотерапію. Лікарі мають відстежувати стан пацієнтів з регулярною періодичністю і розглядати ПМЛ при диференційній діагностиці у пацієнтів з новими неврологічними симптомами або їх погіршенням, когнитивними чи поведінковими ознаками або симптомами. Також слід радити пацієнтам інформувати своїх партнерів або опікунів про своє лікування, оскільки вони можуть помітити симптоми, про які пацієнт не знає. Оцінка ПМЛ має базуватися на неврологічному обстеженні, магнітно-резонансній томографії головного мозку та аналізі ДНК спинномозкової рідини на вірус Джона Каннінгема (JCV) за полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР) або біопсією головного мозку з аналізом на JCV. Негативний аналіз ПЛР JCV не виключає наявності ПМЛ. Можуть знадобитися додатковий наступний контроль та оцінка, якщо не можна встановити альтернативний діагноз.

Якщо підозрюється ПМЛ, подальший прийом препарату слід призупинити, поки не буде виключено ПМЛ. Якщо ПМЛ підтверджено, прийом леналідоміду слід припинити повністю.

### Пацієнти із вперше діагностованою ММ.

Спостерігався підвищений рівень непереносимості при застосуванні комбінацій леналідоміду (побічні реакції III-IV ступеня, тяжкі побічні реакції, припинення прийому) у пацієнтів віком від 75 років, III стадії по міжнародній системі стадіювання (MCC), ЗС (загальний стан) за СОГО (східна об'єднана група онкологів США)  $\leq 2$  або КК  $< 60$  мл/хв. Пацієнти повинні бути ретельно оцінені на предмет їх здатності переносити комбінації леналідоміду з урахуванням віку, стадії III по MCC, ЗС за СОГО  $\leq 2$  або КК  $< 60$  мл/хв.

### Катаракта.

Катаракта зустрічалася частіше у пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном, зокрема при застосуванні протягом тривалого часу. Рекомендується регулярний моніторинг якості зору.

### Невикористані капсули.

Пацієнти не повинні передавати цей лікарський засіб іншим особам та повернути невикористані капсули в кінці лікування до медичного закладу після закінчення лікування.

У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

### Застосування у період вагітності або годування груддю.

Через тератогенний потенціал леналідомід призначають за умов виконання Програми запобігання вагітності (див. розділ «Особливості застосування»), за винятком існування надійних доказів того, що жінка не може завагітніти.

### Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективний метод контрацепції. Якщо у жінки, яка отримувала леналідомід, настає вагітність, то лікування потрібно зупинити, а пацієнтку направити до лікаря, який спеціалізується або має досвід із тератології, для оцінки ризиків та отримання рекомендацій. Якщо завагітніла жінка – партнер чоловіка, котрий отримує леналідомід, то рекомендується направити цю жінку до лікаря, який спеціалізується або має досвід з тератології, для оцінки ризиків та отримання рекомендацій.

Леналідомід під час лікування наявний у сім'яній рідині у гранично низьких концентраціях і не визначається через 3 дні після припинення застосування у здорових добровольців. Як запобіжний захід, враховуючи можливе зниження швидкості виведення

леналідоміду в особливих групах пацієнтів (наприклад, у пацієнтів із порушеннями функції нирок), всі пацієнти-чоловіки, які приймають леналідомід, повинні користуватися презервативами протягом усього курсу лікування, під час призупинення прийому препарату і протягом 1 тижня після припинення лікування в тому випадку, якщо сексуальний партнер – вагітна жінка або жінка репродуктивного віку, яка не використовує високоєфективні методи контрацепції.

#### Вагітність.

Леналідомід – структурний аналог талідоміду. Талідомід є відомим людським тератогеном, що може призводити до тяжких, загрозливих для життя вроджених дефектів. Експериментальні дослідження леналідоміду на мавпах показали результати, схожі з результатами, описаними для талідоміду. З огляду на те, що леналідомід виявляє тератогенний ефект, його застосування протипоказане у період вагітності.

#### Застосування у період годування груддю.

Наразі невідомо, чи екскретується леналідомід у грудне молоко, тому під час застосування препарату слід припинити годування груддю.

#### Фертильність.

У дослідженні фертильності щурів на тлі прийому леналідоміду в концентраціях до 500 мг/кг (приблизно у 200-500 раз перевищує терапевтичні дози для людини по 25 мг та 10 мг відповідно, опираючись на площу поверхні тіла) не відзначалося ніякого негативного впливу на фертильність та не було ніякої токсичності на організм батьків. Пацієнти-чоловіки, які приймають леналідомід, не повинні здавати сперму протягом 4 тижнів після припинення застосування (див. розділ «Застосування в окремих групах населення»).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Леналідомід має незначний або помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. При застосуванні леналідоміду були зареєстровані втома, запаморочення, сонливість, вертиго і нечіткість зору. Тому при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами рекомендується обережність.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування леналідомідом необхідно проводити під наглядом лікаря із досвідом проведення протиракової терапії.

Для всіх показань, описаних нижче:

– Модифікація дози повинна проводитися на підставі клінічних та лабораторних даних (див. розділ «Особливості застосування»).

– При розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії або інших видів токсичності 3 і 4 ступеня тяжкості, якщо вважається, що вони пов'язані зі застосуванням леналідоміду, рекомендується модифікація дози у процесі лікування або рестарт лікування.

– У разі нейтропенії, лікар повинен розглянути можливість призначення пацієнту факторів росту.

– Якщо з моменту пропущеного прийому препарату минуло менше 12 годин, пацієнт може прийняти цю пропущену дозу препарату. Якщо минуло більше 12 годин з моменту пропущеного прийому препарату пацієнту не слід приймати пропущену дозу, наступну дозу слід прийняти наступного дня у звичний час.

#### Дозування.

##### *Вперше діагностована ММ.*

– Підтримувальна терапія леналідомідом пацієнтів, яким проведено ТАСК.

Підтримувальну терапію леналідомідом слід починати після адекватного відновлення гематологічних показників після ТАСК у пацієнтів без ознак прогресування. Лікування



леналідомідом не можна починати, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)  $< 1 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ .

*Рекомендована доза.*

Рекомендована початкова доза леналідоміду – 10 мг перорально 1 раз на добу безперервно (з 1-го по 28-й день повторних 28-денних циклів), яку дають до прогресування хвороби або непереносимості. Після 3 циклів підтримувальної терапії леналідомідом дозу можна збільшити до 15 мг перорально 1 раз на добу, якщо доза переноситься.

*Покрокове зниження дози.*

	Початкова доза (10 мг)	При підвищенні дози (15 мг) <sup>a</sup>
Доза 1 рівня	5 мг	10 мг
Доза 2 рівня	5 мг (дні 1-21 кожні 28 днів)	5 мг
Доза 3 рівня	Не застосовується	5 мг (дні 1-21 кожні 28 днів)
	Не давати дозу нижче 5 мг (дні 1-21 кожні 28 днів)	

<sup>a</sup> Після 3 циклів підтримувальної терапії леналідомідом дозу можна збільшити до 15 мг перорально 1 раз на добу, якщо доза переноситься.

*Тромбоцитопенія.*

Коли рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Падає до $< 30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня 1 раз на добу
Для кожного наступного зменшення нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

*Нейтропенія.*

Коли рівень нейтрофілів	Рекомендовані дії <sup>a</sup>
Падає до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня 1 раз на добу
Для кожного наступного зменшення нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

<sup>a</sup> На розсуд лікаря, якщо нейтропенія – єдиний вид токсичності при будь-якому рівні дози, додати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) і підтримувати рівень дози леналідоміду.

– Леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування хвороби у пацієнтів, яким неможливо зробити трансплантацію.

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ , та/або кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .

*Рекомендована доза.*

Рекомендована початкова доза леналідоміду – 25 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів.

Рекомендована доза дексаметазону – 40 мг перорально 1 раз на добу у дні 1, 8, 15 і 22 повторних 28-денних циклів. Пацієнти можуть продовжувати терапію із застосуванням

леналідоміду та дексаметазону до прогресування хвороби або непереносимості.  
*Покрокове зниження дози.*

	Леналідомід <sup>a</sup> , мг	Дексаметазон <sup>a</sup> , мг
Початкова доза	25	40
Доза 1 рівня	20	20
Доза 2 рівня	15	12
Доза 3 рівня	10	8
Доза 4 рівня	5	4
Доза 5 рівня	2,5	Не застосовується

<sup>a</sup> Зниження дози для обох лікарських засобів можна проводити окремо.

#### *Тромбоцитопенія.*

Коли рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Падає до $< 25 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом до кінця циклу <sup>a</sup> Зменшити дозу на 1 рівень, коли застосування відновлюється в наступному циклі

<sup>a</sup> Якщо дозолімітуюча токсичність (ДЛТ) виникає на  $>$  день 15 циклу, застосування леналідоміду слід припинити принаймні до кінця поточного 28-денного циклу.

#### *Нейтропенія.*

Коли рівень нейтрофілів	Рекомендовані дії <sup>a</sup>
Спершу падає до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ , коли нейтропенія – єдиний вид токсичності, що спостерігається	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду у початковій дозі 1 раз на добу
Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , коли спостерігається дозозалежна гематологічна токсичність, відмінна від нейтропенії	Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня 1 раз на добу
Для кожного наступного зменшення нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

<sup>a</sup> На розсуд лікаря, якщо нейтропенія – єдиний вид токсичності при будь-якому рівні дози, додати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) і підтримувати рівень дози леналідоміду.

При гематологічній токсичності дозу леналідоміду можна повторно ввести на наступному вищому рівні (аж до початкової дози) після покращення функції кісткового мозку (відсутність гематологічної токсичності упродовж принаймні 2 послідовних циклів: АКН  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  при кількості тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  на початку нового циклу).

Леналідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном з наступною терапією леналідомідом з дексаметазоном, до прогресування хвороби у пацієнтів, яким неможливо зробити трансплантацію

*Початкове лікування:* леналідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном. Лікування леналідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном не можна починати, якщо АКН  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ . Рекомендована початкова доза леналідоміду при його застосуванні у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном – 25 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 14-й день

кожного 21-денного циклу. Бортезоміб слід вводити підшкірно (1,3 мг/м<sup>2</sup> площі тіла) двічі на тиждень у 1, 4, 8 та 11 день кожного 21-денного циклу. Додаткову інформацію про дози, графік та коригування дози лікарських засобів, які приймаються разом з леналідомідом, див. розділ «Фармакологічні властивості» та інструкції для медичного застосування цих препаратів.

Рекомендується до восьми 21-денних циклів лікування (24 тижні початкового лікування). *Продовження лікування:* леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування хвороби.

Рекомендована початкова доза леналідоміду – 25 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів разом з дексаметазоном. Лікування слід продовжувати до прогресування захворювання або непереносимості лікування.

*Покрокове зниження дози.*

	Леналідомід <sup>a</sup>
Початкова доза	25
Доза 1 рівня	20
Доза 2 рівня	15
Доза 3 рівня	10
Доза 4 рівня	5
Доза 5 рівня	2,5

<sup>a</sup> Зниження доз для інших лікарських засобів можна проводити окремо.

*Тромбоцитопенія.*

Коли рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Спершу падає до $< 30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня
Для кожного наступного зменшення нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

*Нейтропенія.*

Коли рівень нейтрофілів	Рекомендовані дії <sup>a</sup>
Спершу падає до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ <sup>a</sup> Повертається до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ , коли нейтропенія – єдиний вид токсичності, що спостерігається	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду у початковій дозі 1 раз на добу
Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , коли спостерігається дозозалежна гематологічна токсичність, відмінна від нейтропенії	Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня 1 раз на добу
Для кожного наступного зменшення $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

<sup>a</sup> На розсуд лікаря, якщо нейтропенія – єдиний вид токсичності при будь-якому рівні дози, додати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) і підтримувати рівень дози леналідоміду.

Леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном з наступною підтримувальною терапією леналідомідом у пацієнтів, яким неможливо зробити трансплантацію. Лікування леналідомідом не можна починати, якщо АЧН  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ .

### Рекомендована доза.

Рекомендована початкова доза леналідоміду – 10 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів впродовж максимум 9 циклів, мелфалану – 0,18 мг/кг перорально з 1-го по 4-й день повторних 28-денних циклів, преднізону – 2 мг/кг перорально з 1-го по 4-й день повторних 28-денних циклів. Пацієнти, які закінчили 9 циклів або які не можуть завершити комбіновану терапію через непереносимість, отримують монотерапію леналідомідом таким чином: 10 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів до прогресування хвороби.

### Покрокове зниження дози.

	Леналідомід, мг	Мелфалан, мг/кг	Преднізон, мг/кг
Початкова доза	10 <sup>a</sup>	0,18	2
Доза 1 рівня	7,5	0,14	1
Доза 2 рівня	5	0,1	0,5
Доза 3 рівня	2,5	Не застосовується	0,25

<sup>a</sup>Якщо нейтропенія – єдиний вид токсичності при будь-якому рівні дози, додати ГКСФ і підтримувати рівень дози леналідоміду.

### Тромбоцитопенія.

Коли рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Спершу падає до $< 25 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду і мелфалану в дозі 1 рівня
Для кожного наступного зменшення нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня (доза 2-го або 3-го рівня) 1 раз на добу

### Нейтропенія.

Коли рівень нейтрофілів	Рекомендовані дії <sup>a</sup>
Спершу падає до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ <sup>a</sup> Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , коли нейтропенія – єдиний вид токсичності, що спостерігається	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду у початковій дозі 1 раз на добу
Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , коли спостерігається дозозалежна гематологічна токсичність, відмінна від нейтропенії	Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня 1 раз на добу
Для кожного наступного зменшення $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

<sup>a</sup>Якщо пацієнт не отримує терапію ГКСФ, слід розпочати застосування ГКСФ. У день 1 наступного циклу продовжити ГКСФ за необхідності і підтримувати дозу леналідоміду, якщо нейтропенія – єдиний прояв ДЛТ. В іншому випадку на початку наступного циклу слід знизити дозу на один рівень.

### ММ із принаймні одним попереднім лікуванням.

Лікування леналідомідом не можна починати, якщо АКН  $< 1 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ , або, залежно від інфільтрації кісткового мозку плазматичними клітинами, кількість тромбоцитів  $< 30 \times 10^9/\text{л}$ .

### Рекомендована доза.

Рекомендована початкова доза леналідоміду – 25 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів. Рекомендована доза дексаметазону 40 мг перорально 1 раз на добу у дні з 1-го по 4-й, з 9-го по 12-й, з 17-го по 20-й кожного 28-денного циклу впродовж перших 4 циклів терапії, а потім 40 мг перорально 1 раз на добу у дні з 1-го по 4-й кожні 28 днів.

Лікар, який призначає лікування, повинен уважно оцінювати, яку дозу дексаметазону застосовувати, беручи до уваги стан пацієнта і вираженість захворювання.

*Покрокове зниження дози.*

Початкова доза	25 мг
Доза 1 рівня	15 мг
Доза 2 рівня	10 мг
Доза 3 рівня	5 мг

*Тромбоцитопенія.*

Коли рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Спершу падає до $< 30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня
Для кожного наступного зменшення нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня (доза 2-го або 3-го рівня) 1 раз на добу. Не застосовувати менше 5 мг 1 раз на добу.

*Нейтропенія.*

Коли рівень нейтрофілів	Рекомендовані дії <sup>a</sup>
Спершу падає до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , коли нейтропенія – єдиний вид токсичності, що спостерігається	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду у початковій дозі 1 раз на добу
Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , коли спостерігається дозозалежна гематологічна токсичність, відмінна від нейтропенії	Відновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня 1 раз на добу
Для кожного наступного зменшення $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Повертається до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом. Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня (рівень 1, 2 або 3) 1 раз на добу. Не застосовувати менше 5 мг 1 раз на добу.

<sup>a</sup> На розсуд лікаря, якщо нейтропенія – єдиний вид токсичності при будь-якому рівні дози, додати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) і підтримувати рівень дози леналідоміду.

МДС.

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  та/або тромбоцити  $< 25 \times 10^9/\text{л}$ .

Рекомендована доза.

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 10 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день під час повторюваних 28-денних циклів.

*Етапи по зменшенню дози.*

Початкова доза	10 мг 1 раз на добу з 1-го по 21-й день кожні 28 днів
----------------	---

Рівень дозування 1	5 мг 1 раз на добу з 1-го по 28-й день кожні 28 днів
Рівень дозування 2	2,5 мг 1 раз на добу з 1-го по 28-й день кожні 28 днів
Рівень дозування 3	2,5 мг через день з 1-го по 28-й день кожні 28 днів

#### *Тромбоцитопенія*

Кількість тромбоцитів	Рекомендований курс
Зменшилася вперше до $25 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом
Відновилася до $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ - $< 50 \times 10^9/\text{л}$ принаймні 2 рази протягом $\geq 7$ днів або, коли кількість тромбоцитів відновилася до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ у будь-який час	Відновити прийом леналідоміду з наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 1, 2 або 3)

#### *Нейтропенія*

Кількість нейтрофілів	Рекомендований курс
Зменшилася нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом
Відновилася до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Відновити прийом леналідоміду з наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 1, 2 або 3)

#### Припинення прийому леналідоміду.

Пацієнтам без принаймні незначних еритроїдних реакцій протягом 4 місяців після початку терапії, що продемонстрували щонайменше на 50 % зниження потреби у трансфузіях або, якщо не мали трансфузій, підвищення гемоглобіну становить 1 г/дл, слід припинити лікування леналідомідом.

#### Всі показання.

При інших видах токсичності 3-го і 4-го ступеня тяжкості, які вважаються пов'язаними із застосуванням леналідоміду, слід припинити лікування і знову розпочати його в дозі наступного нижчого рівня, коли ступінь токсичності знизиться до  $\leq$  ступеня 2 (на розсуд лікаря).

При шкірних висипаннях 2 або 3 ступеня прийом леналідоміду слід припинити або перервати. Прийом леналідоміду необхідно припинити при ангіоневротичному набряку, висипаннях 4 ступеня, ексfolіативному або бульозному висипанні, або якщо є підозра на синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або реакцію на препарат з еозинофілією та системними симптомами, і не поновлювати після припинення застосування через ці реакції.

#### Особливі групи пацієнтів.

##### Діти.

Препарат не слід застосовувати дітям віком до 18 років з причин безпеки (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

##### Пацієнти літнього віку.

Наявні фармакокінетичні дані описані в розділі «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика». Леналідомід застосовували у клінічних дослідженнях пацієнтам із ММ віком до 91 року, пацієнтам із МДС дл 95 років. (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Оскільки у пацієнтів літнього віку ймовірність порушення функції нирок більша, дозу препарату слід підбирати дуже обережно, рекомендується здійснювати моніторинг функції нирок.

*Вперше діагностована ММ: пацієнти, для яких трансплантація неможлива.*

Перед призначенням лікування слід уважно оглядати пацієнтів віком від 75 років з уперше діагностованою ММ (див. розділ «Особливості застосування»).

Для пацієнтів віком від 75 років, яким дають леналідомід у комбінації з дексаметазоном, початкова доза дексаметазону становить 20 мг 1 раз на добу у дні 1, 8, 15 і 22 кожного 28-денного циклу лікування.

Коригувати дозу для пацієнтів віком від 75 років, яким дають леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном, не потрібно.

У пацієнтів віком від 75 років з уперше діагностованою ММ, які отримували леналідомід, частота серйозних небажаних реакцій і небажаних реакцій, які призводили до припинення застосування засобу, була вищою.

Комбінована терапія з леналідомідом гірше переносилась пацієнтами з уперше діагностованою ММ віком від 75 років порівняно з молодшими пацієнтами. Ці пацієнти частіше припиняли лікування через непереносимість (небажані явища 3-го або 4-го ступеня та серйозні небажані явища), порівняно з пацієнтами віком менше 75 років.

*ММ: пацієнти з принаймні одним попереднім лікуванням.*

Відсоток пацієнтів із ММ віком від 65 не мав значної відмінності між групами леналідоміду/дексаметазону і плацебо/дексаметазону. Не спостерігалось загальної різниці в безпеці та ефективності між цими та молодшими пацієнтами, але не можна виключати більшу схильність старших пацієнтів.

*МДС.*

Щодо пацієнтів із МДС, які лікувалися леналідомідом, не спостерігалось загальних відмінностей щодо безпеки та ефективності між пацієнтами віком від 65 років і молодшими пацієнтами.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.*

Леналідомід виводиться переважно нирками, пацієнти з більшим ступенем порушення функції нирок можуть погано переносити лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Дозу препарату слід підбирати обережно, рекомендується здійснювати моніторинг функції нирок.

Для пацієнтів із легким ступенем порушення функції нирок і ММ не потрібна корекція дози. Нижче рекомендоване коригування дози на початку і під час терапії для пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції нирок або термінальною стадією ниркової недостатності.

Не існує досвіду досліджень III фази при термінальній стадії ниркової недостатності (КК < 30 мл/хв, необхідний діаліз).

*Множинна мієлома.*

Ниркова функція (КК)	Коригування дози (дні з 1-го по 21-й повторних 28-денних циклів)
Помірне порушення функції нирок (30 ≤ КК < 50 мл/хв)	10 мг 1 раз на добу <sup>1</sup>
Тяжке порушення функції нирок (КК < 30 мл/хв, діаліз не потрібний)	7,5 мг 1 раз на добу <sup>2</sup> 15 мг через день
Термінальна стадія ниркової недостатності (КК < 30 мл/хв, необхідний діаліз)	5 мг 1 раз на добу. У дні діалізу дозу слід застосовувати після діалізу.

<sup>1</sup>Доза препарату може бути підвищена до 15 мг 1 раз на добу після 2 циклів терапії при відсутності відповіді на терапію і якщо пацієнт переносить терапію.

<sup>2</sup>У країнах, де наявні капсули по 7,5 мг.

*Мієлодиспластичний синдром.*

Функція нирок (КК)	Корекції дози	
Ниркова недостатність середньої тяжкості (30 ≤ КК < 50 мл/хв)	Початкова доза	5 мг 1 раз на добу (з 1-го по 21-й день 28-денного циклу)
	Рівень дозування 1*	2,5 мг 1 раз на добу (з 1-го по 28-й день 28-денного циклу)

	Рівень дозування 2*	2,5 мг 1 раз в два дні (з 1-го по 28-й день 28-денного циклу)
Тяжка ниркова недостатність (КК < 30 мл/хв, діаліз не потрібен)	Початкова доза	2,5 мг 1 раз на добу. (з 1-го по 21-й день 28-денного циклу)
	Рівень дозування 1*	2,5 мг через день (з 1-го по 28-й день 28-денного циклу)
	Рівень дозування 2*	2,5 мг 2 рази на тиждень (з 1-го по 28-й день 28-денного циклу)
Термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) (КК < 30 мл/хв, потрібен діаліз) У дні діалізу лікарський засіб слід призначати після проведення діалізу.	Початкова доза	2,5 мг 1 раз на добу (з 1-го по 21-й день 28-денного циклу)
	Рівень дозування 1*	2,5 мг через день (з 1-го по 28-й день 28-денного циклу)
	Рівень дозування 2*	2,5 мг 2 рази на тиждень (з 1-го по 28-й день 28-денного циклу)

\* - Рекомендовані заходи щодо зниження дози лікарського засобу протягом лікування та при відновленні терапії для керування нейтропенією або тромбоцитопенією III-IV ступеня або іншими проявами токсичності III-IV ступеня, що пов'язані з леналідомідом.

Після початку лікування леналідомідом подальша модифікація дози у хворих із порушеннями функції нирок повинна базуватися на індивідуальній переносимості лікування, як вказувалося вище.

#### Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Леналідомід не вивчався у пацієнтів із порушеннями функції печінки, тому немає рекомендацій щодо корекції дози у цієї категорії хворих.

#### Спосіб застосування.

Препарат слід приймати перорально приблизно у той самий час у дні за розкладом. Капсули не можна відкривати, розламувати або розжовувати. Капсули потрібно ковтати цілими, найкраще з водою, незалежно від вживання їжі.

Рекомендується натискати лише з одного кінця капсули, щоб дістати її з блістера, таким чином знижуючи ризик деформації або розлому капсули.

#### Діти.

З міркувань безпеки леналідомід не слід застосовувати дітям віком до 18 років.

#### **Передозування.**

Немає ніяких конкретних даних щодо передозування леналідомідом, хоча у дослідженнях по визначенню оптимальної дози деякі пацієнти отримували до 150 мг препарату, а в дослідженнях одноразового прийому деякі пацієнти отримували дози аж до 400 мг. Обмежуюча дозу токсичність у цих дослідженнях була, по суті, гематологічною. У разі передозування рекомендується підтримуюча терапія.

#### **Побічні реакції.**

##### Резюме профілю безпеки.

*ВДММ: пацієнти, яким зробили TACK і які отримують підтримувальну терапію леналідомідом.*

Консервативний підхід був застосований для визначення побічних реакцій CALGB 100104. Побічні реакції, описані в таблиці 1, включали події, зафіксовані після TACK, а також події з періоду підтримуючого лікування. Другий аналіз, який виявив події, що відбулися після початку підтримуючого лікування, свідчить про те, що частоти, описані в Таблиці 1, можуть бути вище, ніж фактично спостерігалися протягом періоду



підтримуючого лікування. У IFM 2005-02 побічні реакції були лише з періоду підтримуючого лікування.

Серйозні побічні реакції спостерігалися частіше ( $\geq 5\%$ ) при підтримувальній терапії леналідомідом, ніж плацебо, та становили:

- Пневмонія (10,6 %; комбінований термін) з IFM 2005-02.
- Інфекція легенів (9,4 % [9,4 % після початку підтримуючого лікування]) з CALGB 100104.

У дослідженні IFM 2005-02 побічні реакції частіше спостерігалися при підтримувальній терапії леналідомідом, ніж плацебо: нейтропенія (60,8 %), бронхіт (47,4 %), діарея (38,9 %), назофарингіт (34,8 %), м'язові спазми (33,4 %) , лейкопенія (31,7 %), астенія (29,7 %), кашель (27,3 %), тромбоцитопенія (23,5 %), гастроентерит (22,5 %) і пірексія (20,5 %).

У дослідженні CALGB 100104 побічними реакціями, що спостерігалися частіше при підтримуючому лікуванні леналідомідом, ніж плацебо, були нейтропенія (79,0 % [71,9 % після початку підтримуючого лікування]), тромбоцитопенія (72,3 % [61,6 %]), діарея (54,5 % [46,4 %]), висип (31,7 % [25 %]), інфекції верхніх дихальних шляхів (26,8 % [26,8 %]), втомлюваність (22,8 % [17,9 %]), лейкопенія (22,8 % [18,8 %]) та анемія (21 % [13,8 %]).

*ВДММ: пацієнти, яким неможливо зробити трансплантацію і яких лікують леналідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном*

У дослідженні SWOG S0777 серйозні побічні реакції спостерігали частіше ( $\geq 5\%$ ) при терапії леналідомідом у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, ніж при застосуванні комбінації леналідоміду з дексаметазоном, та становили:

- Гіпотонія (6,5 %), легенева інфекція (5,7 %), зневоднення (5,0 %).

Побічні реакції, що спостерігаються частіше при застосуванні леналідоміду у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, ніж застосуванні леналідоміду у комбінації з дексаметазоном, були: втомлюваність (73,7 %), периферична нейропатія (71,8 %), тромбоцитопенія (57,6 %), запори (56,1 %), гіпокальціємія (50,0 %).

*ВДММ: пацієнти, яким неможливо зробити трансплантацію і яких лікують леналідомідом у комбінації з низькою дозою дексаметазону.*

Тяжкі побічні реакції спостерігалися частіше ( $\geq 5\%$ ) при прийомі леналідоміду в поєднанні з низькими дозами дексаметазону (Rd та Rd18), ніж у поєднанні з мелфаланом, преднізолоном та талідомідом (МПТ), та становили:

- пневмонія (9,8 %);
- ниркова недостатність, у тому числі гостра (6,3 %).

Із побічних реакцій, що спостерігалися частіше при прийомі леналідоміду в поєднанні з низькими дозами дексаметазону (Rd та Rd18), ніж при прийомі МПТ, були: діарея (45,5 %), втома (32,8 %), біль у спині (32,0 %), астенія (28,2 %), безсоння (27,6 %), висипання (24,3 %), зниження апетиту (23,1 %), кашель (22,7 %), гіпертермія (21,4 %) та м'язові спазми (20,5 %).

*ВДММ: пацієнти, яким неможливо зробити трансплантацію і яких лікують леналідомідом у комбінації з мелфаланом і преднізоном.*

Тяжкі побічні реакції спостерігалися частіше ( $\geq 5\%$ ) при прийомі леналідоміду в поєднанні з мелфаланом та преднізолоном із подальшою підтримуючою терапією (MPR+R) одним леналідомідом або в поєднанні з мелфаланом та преднізолоном із подальшим прийомом плацебо (MPR+p), аніж мелфалан, преднізолон та плацебо з подальшим прийомом плацебо (MPp+p), і були такими:

- фебрильна нейтропенія (6,0 %);
- анемія (5,3 %).

Несприятливі реакції спостерігалися частіше при MPR+R або MPR+p, ніж при MPp+p, та становили: нейтропенія (83,3 %), анемія (70,7 %), тромбоцитопенія (70,0 %), лейкопенія

(38,8 %), запор (34,0 %), діарея (33,3 %), висипання (28,9 %), гіпертермія (27,0 %), периферичні набряки (25,0 %), кашель (24,0 %), зниження апетиту (23,7 %) та астенія (22,0 %).

*ММ із щонайменше однією попередньою лінією терапії.*

У двох плацебоконтрольованих дослідженнях фази III 353 пацієнти з ММ приймали комбінацію леналідомід/дексаметазон і 351 – комбінацію плацебо/дексаметазон. Найтяжчі побічні реакції спостерігалися частіше при прийомі комбінації леналідоміду з дексаметазоном, ніж при прийомі комбінації плацебо з дексаметазоном:

- венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, легенева емболія);
- нейтропенія IV ступеня.

Несприятливі побічні реакції виникали частіше при прийомі комбінації леналідоміду з дексаметазоном, ніж при прийомі комбінації плацебо з дексаметазоном: втома (43,9 %), нейтропенія (42,2 %), запор (40,5 %), діарея (38,5 %), м'язові спазми (33,4 %), анемія (31,4 %), тромбоцитопенія (21,5 %) та висипання (21,2 %).

*МДС.*

Загальний профіль безпеки леналідоміду у пацієнтів із МДС базується на даних від 286 пацієнтів з одного дослідження II фази та одного дослідження III фази. У II фазі всі 148 пацієнтів приймали леналідомід. У дослідженні фази III 69 пацієнтів приймали леналідомід 5 мг, 69 пацієнтів – леналідомід 10 мг та 67 пацієнтів – плацебо під час подвійної сліпої фази вивчення.

Більшість побічних реакцій зазвичай спостерігалися протягом перших 16 тижнів терапії леналідомідом. Тяжкі побічні реакції включають:

- венозну тромбоемболію (тромбоз глибоких вен, легенева емболія);
- нейтропенію III-IV ступеня, фебрильну нейтропенію та тромбоцитопенію III-IV ступеня.

У пацієнтів, які отримували леналідомід, побічні реакції, порівняно з контрольною групою, спостерігалися частіше та зазвичай були такими: нейтропенія (76,8 %), тромбоцитопенія (46,4 %), діарея (34,8 %), запор (19,6 %), нудота (19,6 %), свербіж (25,4 %), висипання (18,1 %), втома (18,1 %) та м'язові спазми (16,7 %).

Список побічних реакцій представлений у вигляді таблиці (див. таблицю 1).

Побічні реакції, що спостерігались у пацієнтів, які лікувалися від ММ, представлені нижче у таблиці 1 і систематизовані за частотою та класом системи органів. Частота побічних реакцій, наведених нижче, визначалася відповідно до наступної градації: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко (від  $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити на підставі доступних даних).

Побічні реакції внаслідок монотерапії ММ.

Таблиця 1 отримана з даних, зібраних під час численних досліджень лікування мієломи під час монотерапії ММ.

Таблиця 1

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів з ММ, які застосовували леналідомід як монотерапію.

Клас систем органів	Всі побічні реакції	Побічні реакції 3-4 ступеня
<i>Інфекції та інвазії</i>	Дуже часто Пневмонія <sup>◇,a</sup> , інфекції верхніх дихальних шляхів, нейтропенічна інфекція, бронхіт <sup>◇</sup> , грип <sup>◇</sup> , гастроентерит <sup>◇</sup> , синусит, назофарингіт, риніт Часто Інфекції <sup>◇</sup> , інфекції сечових	Дуже часто Пневмонія <sup>◇,a</sup> , нейтропенічна інфекція Часто Сепсис <sup>◇,b</sup> , бактеріємія, легенева інфекція <sup>◇</sup> , бактеріальна інфекція нижніх дихальних шляхів, бронхіт <sup>◇</sup> , грип <sup>◇</sup>

	шляхів <sup>◇,*</sup> , інфекції нижніх дихальних шляхів, легенева інфекція <sup>◇</sup>	гастроентерит <sup>◇</sup> , оперізувальний герпес <sup>◇</sup> , інфекція <sup>◇</sup>
<i>Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи)</i>	<u>Часто</u> МДС <sup>◇,*</sup>	
<i>З боку крові і лімфатичної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія <sup>^,◇</sup> , фебрильна нейтропенія <sup>^,◇</sup> , тромбоцитопенія <sup>^,◇</sup> , анемія, лейкопенія <sup>◇</sup> , лімфопенія	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія <sup>^,◇</sup> , фебрильна нейтропенія <sup>^,◇</sup> , тромбоцитопенія <sup>^,◇</sup> , анемія, лейкопенія <sup>◇</sup> , лімфопенія <u>Часто</u> Панцитопенія <sup>◇</sup>
<i>З боку метаболізму</i>	<u>Дуже часто</u> Гіпокаліємія	<u>Часто</u> Гіпокаліємія, зневоднення
<i>З боку нервової системи</i>	<u>Дуже часто</u> Парестезія <u>Часто</u> Периферична нейропатія <sup>c</sup>	<u>Часто</u> Головний біль
<i>З боку судин</i>	<u>Часто</u> Легенева емболія <sup>◇,*</sup>	<u>Часто</u> Тромбоз глибоких вен <sup>^,◇,d</sup>
<i>З боку дихальної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Кашель <u>Часто</u> Задишка <sup>◇</sup> , ринорея	<u>Часто</u> Задишка <sup>◇</sup>
<i>З боку травневої системи</i>	<u>Дуже часто</u> Діарея, запор, біль у животі, нудота <u>Часто</u> Бльовання, біль у верхній частині живота	<u>Часто</u> Діарея, блювання, нудота
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Аномальні тести печінкової функції	<u>Часто</u> Аномальні тести печінкової функції
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	<u>Дуже часто</u> Висипання, сухість шкіри	<u>Часто</u> Висипання, свербіж
<i>З боку кістково-м'язової системи</i>	<u>Дуже часто</u> М'язові спазми <u>Часто</u> Міалгія, кістково-м'язовий біль	
<i>Загальні розлади і стани в місці застосування</i>	<u>Дуже часто</u> Втома, астенія, пірексія	<u>Часто</u> Втома, астенія

<sup>◇</sup> Небажані реакції, про які повідомляли як про серйозні у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ВДММ, яким зробили ТАСК.

\* Стосується тільки серйозних небажаних реакцій на препарат.

<sup>^</sup> Див. опис вибраних небажаних реакцій.

<sup>a</sup> «Пневмонії» – комбінований термін «небажані явища», що охоплює такі переважні терміни: бронхопневмонія, дольова пневмонія, пневмоцистна пневмонія, пневмонія, пневмонія, викликана *Klebsiella pneumoniae*, легіонелезна пневмонія, мікоплазменна пневмонія, пневмококова пневмонія, стрептококова пневмонія, вірусна пневмонія, розлади з боку легень, пневмоніт.

<sup>b</sup> «Сепсис» – комбінований термін небажаних явищ, що охоплює такі переважні терміни: бактеріальний сепсис, пневмококовий сепсис, септичний шок, стафілококовий сепсис.

<sup>c</sup> «Периферична нейропатія» – комбінований термін небажаних явищ, що охоплює такі переважні терміни: периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, полінейропатія.

<sup>d</sup> «Тромбоз глибоких вен» – комбінований термін небажаних явищ, що охоплює такі переважні терміни: тромбоз глибоких вен, тромбоз, венозний тромбоз.

Побічні реакції внаслідок комбінованої терапії ММ.

Таблиця 2 отримана з даних, зібраних під час численних досліджень лікування мієломи комбінованою терапією.

Таблиця 2

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів із ММ, які отримували леналідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, дексаметазоном, або мелфаланом із преднізоном.

Клас системи органів/бажаний термін	Всі побічні реакції/частота	Побічні реакції III-IV ступеня/ частота
<i>Інфекції та інвазії</i>	<u>Дуже часто.</u> Пневмонія <sup>◇,◇◇</sup> , інфекції верхніх дихальних шляхів <sup>◇</sup> , бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) <sup>◇</sup> , назофарингіт, фарингіт, бронхіт <sup>◇</sup> , риніт <u>Часто.</u> Сепсис <sup>◇,◇◇</sup> , легенева інфекція <sup>◇◇</sup> , інфекції сечових шляхів <sup>◇◇</sup> , синусит <sup>◇</sup>	<u>Часто.</u> Пневмонія <sup>◇,◇◇</sup> , бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) <sup>◇</sup> , целюліт <sup>◇</sup> , сепсис <sup>◇,◇◇</sup> , легенева інфекція <sup>◇◇</sup> , бронхіт <sup>◇</sup> , інфекції дихальних шляхів <sup>◇</sup> , інфекції сечових шляхів <sup>◇◇</sup> , ентероколіт.
<i>Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення (у т. ч. кістки та поліпи)</i>	<u>Нечасто.</u> Базальноклітинна карцинома <sup>^◇</sup> , плоскоклітинний рак шкіри <sup>^*◇</sup>	<u>Часто.</u> Гострий мієлоїдний лейкоз <sup>◇</sup> , МДС <sup>◇</sup> , плоскоклітинний рак шкіри <sup>^◇**</sup> <u>Нечасто.</u> Гострий Т-клітинний лейкоз <sup>◇</sup> , базальноклітинна карцинома <sup>^◇</sup> , синдром лізису пухлини
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	<u>Дуже часто.</u> Нейтропенія <sup>^◇,◇◇</sup> , тромбоцитопенія <sup>^◇,◇◇</sup> , анемія <sup>◇</sup> , геморагічні розлади <sup>^</sup> , лейкопенія, лімфопенія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія <sup>^◇</sup> , панцитопенія <sup>◇</sup> <u>Нечасто.</u> Гемоліз, аутоімунна гемолітична анемія, гемолітична анемія	<u>Дуже часто.</u> Нейтропенія <sup>^◇,◇◇</sup> , тромбоцитопенія <sup>^◇,◇◇</sup> , анемія <sup>◇</sup> , лейкопенія, лімфопенія <u>Часто.</u> Фебрильна нейтропенія <sup>^◇</sup> , панцитопенія <sup>◇</sup> , гемолітична анемія <u>Нечасто.</u> Гіперкоагуляція, коагулопатія
<i>З боку імунної системи</i>	<u>Нечасто.</u> Реакції гіперчутливості <sup>^</sup>	
<i>З боку ендокринної системи</i>	<u>Часто.</u> Гіпотиреоз	
<i>З боку обміну</i>	<u>Дуже часто.</u>	<u>Часто.</u>

<i>речовин та харчування</i>	Гіпокаліємія <sup>0,00</sup> , гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпокальціємія <sup>0</sup> , гіпонатріємія <sup>0</sup> , дегідратація <sup>00</sup> , зниження апетиту <sup>00</sup> , втрата маси тіла <u>Часто.</u> Гіпомагніємія, гіперурикемія, гіперкальціємія <sup>+</sup>	Гіпокаліємія <sup>0,00</sup> , гіперглікемія, гіпокальціємія <sup>0</sup> , цукровий діабет <sup>0</sup> , гіпофосфатемія, гіпонатріємія <sup>0</sup> , гіперурикемія, подагра, дегідратація <sup>00</sup> , зниження апетиту <sup>00</sup> , втрата маси тіла
<i>З боку психіки</i>	<u>Дуже часто.</u> Депресія, безсоння <u>Нечасто.</u> Втрата лібідо	<u>Часто.</u> Депресія, безсоння
<i>З боку нервової системи</i>	<u>Дуже часто.</u> Периферична нейропатія <sup>00</sup> , парестезія, запаморочення <sup>00</sup> , тремор, дисгевзія, головний біль <u>Часто.</u> Атаксія, порушення балансування, непритомність <sup>00</sup> , невралгія, дізестезія	<u>Дуже часто.</u> Периферичні нейропатії <sup>00</sup> <u>Часто</u> Порушення мозкового кровообігу <sup>0</sup> , запаморочення <sup>0</sup> , непритомність <sup>00</sup> , невралгія, <u>Нечасто.</u> Внутрішньочерепний крововилив <sup>^</sup> , транзиторна ішемічна атака, церебральна ішемія
<i>З боку органів зору</i>	<u>Дуже часто</u> Катаракта, помутніння зору <u>Часто</u> Зниження гостроти зору	<u>Часто</u> Катаракта <u>Нечасто</u> Сліпота
<i>З боку органів слуху та лабіринтних порушень</i>	<u>Часто</u> Глухота (включно з туговухістю), дзвін у вухах	
<i>З боку серця</i>	<u>Часто</u> Фібриляція передсердь <sup>0,00</sup> , брадикардія <u>Нечасто</u> Аритмія, подовження інтервалу QT, тріпотіння передсердь, шлуночкова екстрасистолія	<u>Часто</u> Інфаркт міокарда (зокрема гострий) <sup>^ 0</sup> , фібриляція передсердь <sup>0,00</sup> , застійна серцева недостатність <sup>0</sup> , тахікардія, серцева недостатність <sup>0,00</sup> , ішемія міокарда <sup>0</sup>
<i>З боку судин</i>	<u>Дуже часто</u> Венозні тромбоемболії <sup>^</sup> , переважно тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії <sup>^0,00</sup> , гіпотензія <sup>00</sup> <u>Часто</u> гіпертензія, екхімоз <sup>^</sup>	<u>Дуже часто</u> Венозна тромбоемболія <sup>^</sup> , переважно тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії <sup>^0,00</sup> <u>Часто</u> Васкуліт, гіпотензія <sup>00</sup> , гіпертензія  <u>Нечасто</u> Ішемія, периферична ішемія, тромбоз внутрішньочерепних венозних синусів

З боку дихальної системи	<u>Дуже часто</u> Задишка <sup>◇,◇◇</sup> , носова кровотеча <sup>^</sup> , кашель <u>Часто</u> Дісфонія	<u>Часто</u> Дихальна недостатність <sup>◇</sup> , задишка <sup>◇,◇◇</sup> , плеврит, гіпоксія <sup>◇◇</sup>
З боку травної системи	<u>Дуже часто</u> Діарея <sup>◇,◇◇</sup> , запор <sup>◇</sup> , біль у животі <sup>◇◇</sup> , нудота, блювання <sup>◇◇</sup> , диспепсія, сухість у роті, стоматит <u>Часто</u> Шлунково-кишкова кровотеча (включно з ректальною кровотечею, гемороїдальною кровотечею, кровотечею з пептичної виразки шлунка, кровоточивістю ясен) <sup>^◇◇</sup> , дисфагія <u>Нечасто</u> Коліт, запалення сліпої кишки	<u>Часто</u> Шлунково-кишкова кровотеча <sup>^◇◇</sup> , непрохідність тонкої кишки <sup>◇◇</sup> , діарея <sup>◇◇</sup> , запор <sup>◇</sup> , біль у животі <sup>◇◇</sup> , нудота, блювання <sup>◇◇</sup>
З боку гепатобілярної системи	<u>Дуже часто</u> Підвищення аланін амінотрансферази, аспартат амінотрансферази <u>Часто</u> Гепатоцелюлярні порушення <sup>◇◇</sup> , аномальні печінкові проби <sup>◇</sup> , гіперлілірубінемія <u>Нечасто</u> Печінкова недостатність <sup>^</sup>	<u>Часто</u> Холестаза <sup>◇</sup> , гепатотоксичність, гепатоцелюлярні порушення <sup>◇◇</sup> , аномальні печінкові проби <sup>◇</sup> <u>Нечасто</u> Печінкова недостатність <sup>^</sup>
З боку шкіри та підшкірної клітковини	<u>Дуже часто</u> Висипання <sup>◇◇</sup> , свербіж <u>Часто</u> Кропив'янка, гіпергідроз, сухість шкіри, гіперпігментація шкіри, екзема, еритема <u>Нечасто</u> Медикаментозні висипання з еозінофілією та системними симптомами <sup>◇◇</sup> , знебарвлення шкіри, реакція фоточутливості	<u>Часто</u> Висипання <sup>◇◇</sup> <u>Нечасто</u> Медикаментозні висипання з еозінофілією та системними симптомами <sup>◇◇</sup>
З боку кістково-м'язової системи	<u>Дуже часто</u> М'язова слабкість <sup>◇◇</sup> , м'язові спазми, біль у кістках <sup>◇</sup> , біль і дискомфорт опорно-рухової системи та сполучної тканини (включаючи біль у спині <sup>◇,◇◇</sup> ), біль у кінцівках, міалгія, артралгія <sup>◇</sup> <u>Часто</u> набряк суглобів	<u>Часто</u> М'язова слабкість <sup>◇◇</sup> , біль у кістках <sup>◇</sup> , біль і дискомфорт опорно-рухової системи та сполучної тканини (включаючи біль у спині <sup>◇,◇◇</sup> ) <u>Нечасто</u> набряк суглобів
З боку сечовидільної системи	<u>Дуже часто</u> Ниркова недостатність (зокрема гостра) <sup>◇,◇◇</sup>	<u>Нечасто</u> Тубулярний ренальний некроз

	<u>Часто</u> Гематурія <sup>^</sup> , затримка сечі, нетримання сечі. <u>Нечасто</u> Набутий синдром Фанконі	
З боку репродуктивної системи	<u>Часто</u> Еректильна дисфункція	
Загальні порушення та місцеві ускладнення в місці введення	<u>Дуже часто</u> Втомлюваність <sup>◇,◇◇</sup> , набряки (включно з периферичними набряками), гіпертермія <sup>◇,◇◇</sup> , астения, грипоподібний синдром (включаючи гіпертермію, кашель, міалгію, кістково-м'язовий біль, головний біль та озноб) <u>Часто</u> Біль у грудях <sup>◇,◇◇</sup> , млявість	<u>Дуже часто</u> Втома <sup>◇,◇◇</sup> <u>Часто</u> Периферичні набряки, пірексія <sup>◇,◇◇</sup> , астения
Лабораторні дослідження	<u>Дуже часто</u> Підвищення лужної фосфатази крові <u>Часто</u> Підвищення концентрації С-реактивного білка	
Травми, отруєння та ускладненнями від проведення дослідження	<u>Часто</u> Падіння, контузії <sup>^</sup>	

◇◇ Небажані реакції, про які повідомляли як про серйозні у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ВДММ, які отримували леналідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном.

<sup>^</sup> Див. опис окремих побічних реакцій.

◇ Небажані реакції, про які повідомляли як про серйозні у клінічних дослідженнях у пацієнтів із ВДММ, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном або мелфаланом із преднізоном  
+ стосується лише серйозних побічних реакцій

\* Плоскоклітинний рак шкіри зафіксовано у клінічних дослідженнях пацієнтів, які раніше лікувалися від мієломи леналідомідом у поєднанні з дексаметазоном, порівняно з контрольною групою.

\*\* Було зафіксовано плоскоклітинну карциному шкіри у клінічному дослідженні пацієнтів із ВДММ, котрі приймали леналідомід з дексаметазоном, порівняно з контрольною групою.

### Побічні реакції при монотерапії МДС

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які лікували МДС, перераховані нижче в таблиці зі систематизовані за частотою та класом системи органів. У межах кожного частотного угруповання побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості. Частота визначається як: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко (від  $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити на підставі доступних даних).

Таблиці 3 і 4 отримані з даних, зібраних під час основних досліджень монотерапії МДС.

Таблиця 3

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів із МДС, які отримували леналідомід#

Клас системи органів/бажаний термін	Всі побічні реакції/частота	Побічні реакції III-IV ступеня/ частота
<i>Інфекції та інвазії</i>	<u>Дуже часто</u> Бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції (зокрема опортуністичні інфекції) <sup>◇</sup>	<u>Дуже часто</u> Пневмонія <sup>◇</sup> <u>Часто</u> Бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) <sup>◇</sup> , бронхіт
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Тромбоцитопенія <sup>^◇</sup> , нейтропенія <sup>^◇</sup> , лейкопенія	<u>Дуже часто</u> Тромбоцитопенія <sup>^◇</sup> , нейтропенія <sup>^◇</sup> , лейкопенія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія <sup>^◇</sup>
<i>З боку ендокринної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Гіпотиреоз	
<i>З боку обміну речовин та харчування</i>	<u>Дуже часто</u> Зниження апетиту <u>Часто</u> Перевантаження залізом, втрата маси тіла	<u>Часто</u> Гіперглікемія <sup>◇</sup> , зниження апетиту
<i>З боку психіки</i>		<u>Часто</u> Зміна настрою <sup>◇~</sup>
<i>З боку нервової системи</i>	<u>Дуже часто</u> Запаморочення, головний біль <u>Часто</u> Парестезія	
<i>З боку серця</i>		<u>Часто</u> Гострий інфаркт міокарда <sup>^◇</sup> , фібриляція передсердь <sup>◇</sup> , серцева недостатність <sup>◇</sup>
<i>З боку судин</i>	<u>Часто</u> Артеріальна гіпертензія, гематоми	<u>Часто</u> Венозна тромбоемболія, переважно тромбоз глибоких вен і емболія легень <sup>^◇</sup>
<i>З боку дихальної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Носова кровотеча <sup>^</sup>	
<i>З боку травної системи</i>	<u>Дуже часто</u> Діарея <sup>◇</sup> , біль у животі (включно з верхньою частиною), нудота, блювання, запор <u>Часто</u> Сухість у роті, диспепсія	<u>Часто</u> Діарея <sup>◇</sup> , нудота, зубний біль
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	<u>Часто</u> Аномальні печінкові проби	<u>Часто</u> Аномальні печінкові проби
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	<u>Дуже часто</u> Висипання, сухість шкіри, свербіж	<u>Часто</u> Висипання, свербіж
<i>З боку кістково-</i>	<u>Дуже часто</u>	<u>Часто</u>



<i>м'язової системи</i>	М'язові спазми, кістково-м'язовий біль (включно з болем у спині <sup>◇</sup> , болем у кінцівках), артралгія, міалгія	Біль у спині <sup>◇</sup>
<i>З боку сечовидільної системи</i>		<u>Часто</u> Ниркова недостатність <sup>◇</sup>
<i>Загальні порушення та місцеві ускладнення у місці введення</i>	<u>Дуже часто</u> Втомлюваність, периферичні набряки, грип як синдром захворювання (включно з гіпертермією, кашлем, фарингітом, міалгією, кістково-м'язовим болем, головним болем)	<u>Часто</u> Гіпертермія
<i>Травми, отруєння та ускладненнями від проведення дослідження</i>		<u>Часто</u> Падіння

<sup>^</sup> Див. опис окремих побічних реакцій.

<sup>◇</sup> Побічні реакції, що заявлялись як тяжкі під час клінічних випробувань із лікування МДС.

~ Про зміну настрою повідомлялося як про поширену серйозну побічну реакцію у дослідженні фази 3 мієлодиспластичних синдромів; про це не повідомлялося як про побічну реакцію 3 або 4 ступеня.

Алгоритм, що застосовується для включення до SmPC: Усі ADRs, зафіксовані алгоритмом дослідження фази 3, включені у SmPC ЄС. Для цих ADRs була проведена додаткова перевірка частоти ADRs, охоплених алгоритмом дослідження фази 2, і якщо частота ADRs у дослідженні фази 2 була вищою, ніж у дослідженні фази 3, подія була включена до SmPC в ЄС на частоті, яка спостерігалася у фази 2 дослідження.

# Алгоритм, застосований при мієлодиспластичних синдромах:

- Дослідження фази 3 мієлодиспластичних синдромів (подвійна сліпа популяція безпеки, різниця між леналідомідом 5/10 мг та плацебо за початковим режимом дозування, що спостерігається щонайменше у 2 пацієнтів).

- о Усі побічні реакції, що виникли під час лікування, у  $\geq 5\%$  пацієнтів, які отримували леналідомід, і принаймні 2 % різниці у пропорції між леналідомідом та плацебо.

- о Усі побічні реакції 3 або 4 ступеня, що виникали при лікуванні, у 1 % пацієнтів, які отримували леналідомід, і принаймні 1 % різниці пропорції між леналідомідом та плацебо.

- о Усі серйозні побічні реакції, що виникають під час лікування, у 1 % пацієнтів, які отримували леналідомід, і принаймні 1 % різниці у пропорції між леналідомідом та плацебо.

- Мієлодиспластичний синдром, фаза 2 дослідження.

- о Усі побічні реакції, що виникають під час лікування, при  $\geq 5\%$  пацієнтів, які отримували леналідомід.

- о Усі побічні реакції 3 або 4 ступеня, що виникали при лікуванні, у 1 % пацієнтів, які отримували леналідомід.

- о Усі серйозні побічні реакції, що виникали під час лікування, у 1 % пацієнтів, які отримували леналідомід.

Таблиця 4

Побічні реакції, що спостерігалися у післяреєстраційних дослідженнях у пацієнтів, які лікувалися леналідомідом

Клас системи органів/ бажаний термін	Всі побічні реакції/частота	Побічні реакції III-IV ступеня/ частота
<i>Інфекції та інвазії</i>	<u>Частота невідома</u> Вірусні інфекції, включаючи герпес зостер та реактивацію	<u>Частота невідома</u> Вірусні інфекції, включаючи герпес зостер та реактивацію

	вірусу гепатиту В	вірусу гепатиту В
<i>Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення (у т. ч. кісти та поліпи)</i>		<u>Рідко</u> Синдром лізису пухлини
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	<u>Частота невідома</u> Набута гемофілія	
<i>З боку імунної системи</i>	<u>Рідко</u> Анафілактична реакція^ <u>Частота невідома</u> Відторгнення трансплантата солідного органа	<u>Рідко</u> Анафілактична реакція^
<i>З боку ендокринної системи</i>	<u>Часто</u> Гіпертиреоз	
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	<u>Нечасто</u> Легенева гіпертензія	<u>Рідко</u> Легенева гіпертензія <u>Частота невідома</u> Інтерстиціальний пневмоніт
<i>З боку травної системи</i>		<u>Частота невідома</u> Панкреатит, перфорація шлунково-кишкового тракту (зокрема дивертикуліт, перфорація тонкого й товстого кишечника)^
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	<u>Частота невідома</u> Гостра печінкова недостатність^, токсичний гепатит^, цитолітичний гепатит^, холестатичний гепатит^, змішаний цитолітичний/холестатичний гепатит^	<u>Частота невідома</u> Гостра печінкова недостатність^, токсичний гепатит^
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		<u>Нечасто</u> Набряк Квінке <u>Рідко</u> Синдром Стівенса-Джонсона^, токсичний епідермальний некроліз^ <u>Частота невідома</u> Лейкоцитокластичний васкуліт, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS)^

^ Див. опис окремих побічних реакцій.

### Опис окремих побічних реакцій.

#### Тератогенність.

Леналідомід – структурний аналог талідоміду. Талідомід є відомим людським тератогеном, що може призводити до тяжких, загрозливих для життя вроджених дефектів. Експериментальні дослідження леналідоміду на мавпах показали результати, схожі з

результатами, описаними для талідоміду. Якщо леналідомід приймається під час вагітності, то очікується його тератогенна дія.

#### Нейтропенія і тромбоцитопенія.

– *Вперше діагностована ММ: пацієнти, які перенесли TACK і які отримують підтримувальну терапію леналідомідом*

Застосування підтримувальної терапії леналідомідом після TACK пов'язують з вищою частотою виникнення нейтропенії 4-го ступеня порівняно з плацебо (32,1 % проти 26,7 % [16,1 % проти 1,8 % після початку підтримувального лікування] у CALGB 100104 та 16,4 % проти 0,7 % у IFM 2005-02, відповідно). Побічні реакції нейтропенії, що виникали під час лікування і призводили до припинення застосування леналідоміду, зафіксовано у 2,2% пацієнтів у CALGB 100104 і у 2,4 % пацієнтів у IFM 2005-02, відповідно. Про фебрильну нейтропенію 4-го ступеня повідомляли з такою самою частотою у групах підтримувального лікування леналідомідом порівняно з групами плацебо в обох дослідженнях (0,4 % проти 0,5 % [0,4 % проти 0,5 % після початку підтримувального лікування] у CALGB 100104 і 0,3 % проти 0 % у IFM 2005-02 відповідно). Застосування підтримувальної терапії леналідомідом після TACK пов'язують з вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3-го або 4-го ступеня порівняно з плацебо (37,5 % проти 30,3 % [17,9 % проти 4,1 % після початку підтримувального лікування] у CALGB 100104 і 13,0 % проти 2,9 % у IFM 2005-02 відповідно).

– *Вперше діагностована ММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації і які отримують леналідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном*

У дослідженні SWOG S0777 нейтропенія 4-го ступеня спостерігалася в групі RVd з меншою частотою, ніж у групі порівняння Rd (2,7 % проти 5,9 %). З аналогічною частотою в групі RVd повідомлялося про фебрильну нейтропенію 4 класу порівняно з групою Rd (0,0 % проти 0,4 %). Тромбоцитопенія 3-го та 4-го ступеня спостерігалася в групі RVd з більшою частотою, ніж у групі порівняння Rd (17,2 % проти 9,4 %).

– *Вперше діагностована ММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації і які отримують леналідомід у комбінації з низькою дозою дексаметазону.*

Застосування комбінації леналідоміду з низькою дозою дексаметазону пацієнтам з уперше діагностованою ММ пов'язують із нижчою частотою виникнення нейтропенії 4-го ступеня (8,5 % у Rd і Rd18 порівняно з MPT (15 %). Фебрильна нейтропенія 4-го ступеня спостерігалася нечасто (0,6 % у Rd і Rd18 порівняно з 0,7 % у MPT). Застосування комбінації леналідоміду з низькою дозою дексаметазону в пацієнтів з уперше діагностованою ММ пов'язують з нижчою частотою виникнення тромбоцитопенії 3-го і 4-го ступеня (8,1 % у Rd і Rd18) порівняно з MPT (11 %).

– *Вперше діагностована ММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації і які отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном.*

Застосування комбінації леналідоміду із мелфаланом і преднізоном у пацієнтів з уперше діагностованою ММ пов'язують з вищою частотою виникнення нейтропенії 4-го ступеня (34,1 % у MPR+R/MPR+p) порівняно з MPr+p (7,8 %). Спостерігалася вища частота фебрильної нейтропенії 4-го ступеня (1,7 % у MPR+R/MPR+p порівняно з 0,0 % у MPr+p). Застосування комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у пацієнтів з уперше діагностованою ММ пов'язують із вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3-го і 4-го ступеня (40,4 % у MPR+R/MPR+p) порівняно з MPr+p (13,7 %).

– *ММ: пацієнти з принаймні однією попередньою лінією лікування.*

Застосування комбінації леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів із ММ пов'язують із вищою частотою виникнення нейтропенії 4-го ступеня (5,1 % у пацієнтів, яких лікують леналідомідом/дексаметазоном порівняно з 0,6 % у пацієнтів, які отримують плацебо/дексаметазон). Епізоди фебрильної нейтропенії 4-го ступеня спостерігалися нечасто (0,6 % у пацієнтів, яких лікують леналідомідом/дексаметазоном порівняно з 0,0 % у пацієнтів, які отримують плацебо/дексаметазон).

Застосування комбінації леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів із ММ пов'язують із вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3-го і 4-го ступеня (9,9 % і 1,4 %

відповідно у пацієнтів, яких лікують леналідомідом/дексаметазоном порівняно з 2,3 % і 0,0 % у пацієнтів, які отримують плацебо/дексаметазон).

– *Пацієнти з МДС.*

У пацієнтів з МДС застосування леналідоміду пов'язують із вищою частотою нейтропенії 3-го або 4-го ступеня (74,6 % у пацієнтів, яких лікують леналідомідом, порівняно з 14,9 % у пацієнтів, які отримують плацебо у дослідженні III фази). Епізоди фебрильної нейтропенії 3-го і 4-го ступеня спостерігалися у 2,2 % пацієнтів, яких лікують леналідомідом, порівняно з 0,0 % пацієнтів, які отримують плацебо. Застосування леналідоміду пов'язують із вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3-го і 4-го ступеня (37 % у пацієнтів, яких лікують леналідомідом, порівняно з 1,5 % пацієнтів, які отримують плацебо у дослідженні III фази).

*Венозна тромбоемболія.*

Підвищений ризик розвитку тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЛА) супроводжується застосуванням леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів із ММ і меншою мірою у пацієнтів з МДС, які отримують мелфалан з преднізолоном або леналідомідом як монотерапію. Супутнє застосування стимуляторів еритропоезу або наявність в анамнезі ТГВ також може підвищувати ризик розвитку тромбозів у таких пацієнтів.

*Інфаркт міокарда.*

Інфаркт міокарда було зареєстровано у пацієнтів, які отримували леналідомід, особливо у тих, які мали наявні фактори ризику.

*Геморагічні порушення.*

Геморагічні порушення зазначені у декількох класах систем органів: порушення з боку крові та лімфатичної системи, порушення з боку нервової системи (внутрішньочерепні крововиливи); порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння (носова кровотеча); порушення з боку травної системи (кровоточивість ясен, гемороїдальна кровотеча, ректальна кровотеча); порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів (гематурія); травми, отруєння та процедурні ускладнення (контузії); порушення з боку судин (екхімози).

*Алергічні реакції.*

Були зареєстровані випадки алергічних реакцій/реакцій гіперчутливості. У літературі повідомлялося, що можлива перехресна реакція між леналідомідом і талідомідом.

*Тяжкі шкірні реакції.*

Є повідомлення про серйозні шкірні реакції під час лікування леналідомідом, зокрема випадки синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, реакції на препарат з еозинofilією та системними симптомами (DRESS). Пацієнти, в анамнезі яких лікування талідомідом асоціювалося з тяжкими висипаннями, не повинні отримувати леналідомід.

*Другі первинні злоякісні новоутворення.*

У клінічних дослідженнях пацієнтів, які вже отримували при лікуванні мієломи леналідомід із дексаметазоном, порівняно з контрольною групою, інші злоякісні новоутворення становили, головним чином, базальноклітинний або плоскоклітинний рак шкіри.

*Гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ).*

• *ММ.*

Випадки ГМЛ зафіксовано у клінічних дослідженнях у пацієнтів з уперше діагностованою ММ, які застосовували леналідомід у комбінації з мелфаланом, або відразу ж після прийому високих доз мелфалану та ТАСК. Таке підвищення не спостерігалося у клінічних дослідженнях пацієнтів із вперше діагностованою ММ, які застосовували леналідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону, порівняно з прийомом талідоміду в комбінації з мелфаланом та преднізолоном.

• *МДС.*

Базальні змінні, зокрема комплексну цитогенетику і мутацію TP53, пов'язують із прогресуванням до ГМЛ у осіб, залежних від переливання крові і таких, що мають аномалію Del (5q). Оцінений 2-річний кумулятивний ризик прогресування до ГМЛ становив 13,8 % у пацієнтів з ізольованою аномалією Del (5q) порівняно з 17,3 % у пацієнтів з Del (5q) і однією додатковою цитогенетичною аномалією і 38,6 % у пацієнтів із комплексним каріотипом.

У ретроспективному аналізі клінічного дослідження леналідоміду при МДС оцінений 2-річний показник прогресування до ГМЛ становив 27,5 % у пацієнтів з позитивним ІНС-p53 і 3,6 % у пацієнтів з негативним ІНС-p53 ( $p=0,0038$ ). У пацієнтів з позитивним ІНС-p53 спостерігався нижчий показник прогресування до ГМЛ серед пацієнтів, які досягали відповіді відсутності потреби у трансфузіях (11,1 %) порівняно з тими, хто не досягав відповіді (34,8 %).

#### Печінкові розлади.

Були зареєстровані постмаркетингові побічні реакції (частота невідома): гостра печінкова недостатність та холестаз (обидва потенційно летальні), токсичний гепатит, цитолітичний гепатит, змішаний цитолітичний/холестатичний гепатит.

#### Рабдоміоліз.

У рідкісних випадках спостерігався рабдоміоліз, у деяких з них тоді, коли леналідомід застосовували зі статинами.

#### Порушення функції щитовидної залози.

Були зареєстровані випадки гіпотиреозу та гіпертиреозу.

#### Реакція транзитного погіршення клінічних проявів пухлини (РТПП) і СЛП.

У дослідженні MCL-002 приблизно у 10 % пацієнтів, яких лікували леналідомідом, виявляли РТПП, порівняно з 0 % у контрольній групі. Більшість явищ сталося у циклі 1, всі були оцінені як пов'язані з лікуванням, більшість повідомлень стосувалося ступеня 1 або 2. Пацієнти з високим МПП (міжнародним прогностичним індексом) у діагнозі або великою пухлинною масою (принаймні одна пухлина, що  $\geq 7$  см у найдовшому діаметрі) на початку лікування можуть мати ризик РТПП. У дослідженні MCL-002 про СЛП повідомляли у одного пацієнта в кожній із двох груп лікування. У додатковому дослідженні MCL-001 приблизно у 10 % пацієнтів виникав РТПП; всі повідомлення стосувалися ступеня 1 або 2 за тяжкістю і всі були оцінені як пов'язані з лікуванням. Більшість явищ сталося у циклі 1. Не було повідомлень про СЛП у дослідженні MCL-001.

#### Порушення з боку травної системи.

Під час застосування леналідоміду були зареєстровані перфорації шлунково-кишкового тракту. Перфорації шлунково-кишкового тракту можуть призвести до септичних ускладнень та можуть бути пов'язані з летальним наслідком.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє вести безперервний моніторинг балансу показника користь/ризик препарату. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через систему про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 7 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній коробці (для дозування 2,5 мг та 7,5 мг) або по 3 капсули у блістері, по 7 блістерів у картонній коробці (для дозування 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг та 25 мг).

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сінтон Хіспанія, С.Л.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. К/Кастелло, н°1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.