

Реєстраційне посвідчення
№ UA/19062/01/01
№ UA/19062/01/02
№ UA/19062/01/03
№ UA/19062/01/04
№ UA/19062/01/05
№ UA/19062/01/06
№ UA/19062/01/07

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Леналідомід КРКА
(Lenalidomide KRKA)

Склад:

діюча речовина: леналідомід;

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

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрोकристалічна, крохмаль прежелатинізований, винна кислота, гліцерол дибегенат;

оболонка гіпромелозної капсули: гіпромелоза, вода очищена, калію хлорид, каррагінан, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172) (крім дозування 5 мг), заліза оксид червоний (Е 172) (крім дозування 2,5 мг, 5 мг та 20 мг), заліза оксид чорний (Е 172) (крім дозування 2,5 мг, 5 мг та 20 мг), індигокармін (Е 132) (крім дозування 7,5 мг та 25 мг);

склад фарби для відбитку: шелак, заліза оксид чорний (Е 172) (крім дозування 7,5 мг, 10 мг та 25 мг), повідон (тільки для дозування 7,5 мг, 10 мг та 25 мг), титану діоксид (Е 171) (тільки для дозування 7,5 мг, 10 мг та 25 мг).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули тверді по 2,5 мг: капсули тверді із зеленою кришечкою та зеленим корпусом із відбитком чорного кольору 2,5, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору;

капсули тверді по 5 мг: капсули тверді з блакитною кришечкою та блакитним корпусом із відбитком чорного кольору 5, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору;

капсули тверді по 7,5 мг: капсули тверді із коричневою кришечкою та коричневим корпусом із відбитком білого кольору 7,5, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору;

капсули тверді по 10 мг: капсули тверді із зеленою кришечкою та коричневим корпусом із відбитком білого кольору 10, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору;

капсули тверді по 15 мг: капсули тверді із коричневою кришечкою та блакитним корпусом із відбитком чорного кольору 15, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору;

капсули тверді по 20 мг: капсули тверді із зеленою кришечкою та блакитним корпусом із відбитком


1

чорного кольору 20, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору; капсули тверді по 25 мг: капсули тверді із коричневою кришечкою та коричневим корпусом із відбитком білого кольору 25, наповнені порошком від білого до жовто-білого або коричнево-білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби та імуномодулятори. Імуносупресанти. Інші імуносупресанти. Леналідомід. Код АТХ L04AX04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Леналідомід зв'язується безпосередньо з цереблном, компонентом кулінового кільця комплексу ферменту Е3 убіквітинлігази, до якого входить білок 1 (DDB1), що зв'язується з пошкодженою дезоксирибонуклеїною кислотою (ДНК), кулін 4 (CUL4) та регулятор кулінів 1 (Roc1). У гемопоетичних клітинах леналідомід зв'язує цереблон для накопичення субстратних білків Aiolos та Ikaros, які є лімфоїдними транскрипційними факторами, що призводить до їхнього убіквітинування та подальшого розпаду, наслідком чого є пряма цитотоксична та імуномодуюча дії.

Зокрема леналідомід інгібує проліферацію та посилює апоптоз окремих гемопоетичних клітин пухлини (включно з плазматичними клітинами пухлини множинної мієломи (ММ) та пухлинними клітинами фолікулярної лімфоми та такими, які мають делеції хромосоми 5), посилює клітинний імунітет, опосередкований Т-клітинами та природними клітинами-кілерами (ПК), збільшує кількість ПК, Т-клітин та ПК Т-клітин. При мієлодиспластичному синдромі (МДС) Del (5q) леналідомід вибірково інгібує аномальне клонування шляхом збільшення апоптозу клітин Del (5q).

Комбінація леналідоміду та ритуксимабу збільшує антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ) і прямий апоптоз пухлини в клітинах фолікулярної лімфоми.

Механізм дії леналідоміду також охоплює додаткові активності, такі як антиангіогенні та проеритропоетичні властивості. Леналідомід інгібує ангіогенез, блокуючи міграцію й адгезію ендотеліальних клітин та утворення мікросудин, посилює виробництво фетального гемоглобіну гемопоетичними стовбуровими клітинами CD34+, а також пригнічує секрецію прозапальних цитокінів (наприклад, фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інтерлейкіну (ІЛ-6) моноцитами.

Фармакокінетика.

Молекула леналідоміду містить асиметричний атом вуглецю, тому ця хімічна речовина може існувати у вигляді оптично активних форм S(-) і R(+)-енантіомерів. Леналідомід виробляють як рацемічну суміш. Загалом леналідомід краще розчинний в органічних розчинниках, але виявляє найбільшу розчинність у буферному 0,1 н розчині HCl.

Абсорбція

Після перорального застосування здоровими добровольцями натще леналідомід швидко всмоктується, при цьому максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 0,5–2,0 години після застосування. У пацієнтів, а також у здорових добровольців максимальна концентрація (C_{max}) і площа під кривою концентрація/час (AUC) підвищуються пропорційно збільшенню дози. Багаторазові дози не спричиняють помітного накопичення лікарського засобу. У плазмі крові відносна експозиція S- та R-енантіомерів леналідоміду становить приблизно 56 % і 44 % відповідно. Одночасне застосування з жирною та висококалорійною їжею у здорових добровольців знижує ступінь всмоктування, наслідком чого є приблизно 20 % зменшення AUC та 50 % зниження C_{max} у плазмі крові. Проте в опорних реєстраційних дослідженнях за участі пацієнтів з ММ та МДС, в яких встановлювали ефективність і безпеку леналідоміду, лікарський засіб застосовували незалежно від вживання їжі. Отже, леналідомід можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Популяційний фармакокінетичний аналіз вказує на те, що показник перорального всмоктування леналідоміду однаковий серед пацієнтів з ММ, МДС і мантийноклітинною лімфомою (МКЛ).

Розподіл

In vitro зв'язування (^{14}C)-леналідоміду з білками плазми крові низьке у пацієнтів з ММ та здорових добровольців і становить в середньому 23 % і 29 % відповідно.

Леналідомід наявний у сім'яній рідині (<0,01 % від дози) після прийому його в дозі 25 мг/добу та не

виявляється в сім'яній рідині здорових добровольців через 3 дні після припинення застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Біотрансформація та виведення

Результати досліджень метаболізму в людини *in vitro* вказують на те, що леналідомід не метаболізується ферментами цитохрому P450. Це дозволяє припустити, що застосування леналідоміду з лікарськими засобами, що інгібують ферменти цитохрому P450, малоймовірно матиме своїм наслідком метаболічну взаємодію лікарських засобів у людини. Дослідження *in vitro* вказують на те, що леналідомід не має інгібіторного впливу на CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A або UGT1A1. Отже, малоймовірно, що леналідомід спричиняє будь-яку клінічно значущу взаємодію лікарських засобів при одночасному застосуванні з субстратами цих ферментів.

Дослідження *in vitro* вказують, що леналідомід не є субстратом білка резистентності раку молочної залози людини (BCRP), транспортерів білка множинної лікарської резистентності (MRP) MRP1, MRP2 або MRP3, транспортерів органічних аніонів (OAT) OAT1 та OAT3, поліпептиду-транспортера органічних аніонів 1B1 (OATP1B1), транспортерів органічних катіонів (OCT) OCT1 і OCT2, білка екструзії лікарських засобів і токсинів (MATE) MATE1 і нового транспортера органічних катіонів (OCTN) OCTN1 і OCTN2.

Дослідження *in vitro* вказують на те, що леналідомід не має інгібіторного впливу на помпу, яка експортує жовчні кислоти людини (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 та OCT2.

Більша частина леналідоміду виводиться з сечею. У осіб з нормальною функцією нирок виведення нирками в загальному кліренсі становить 90 %; з калом виводиться 4 % леналідоміду.

Леналідомід майже не метаболізується в організмі, оскільки 82 % його дози виводиться з сечею у незміненому вигляді. Гідроксиленалідомід і N-ацетил-леналідомід становлять відповідно 4,59 % і 1,83 % виведеної дози. Таким чином, нирковий кліренс перевищує швидкість клубочкової фільтрації, тому процес виведення має до певної міри активний характер.

При застосуванні в дозах 5–25 мг/добу період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 3 години в здорових добровольців і 3–5 годин – у пацієнтів із ММ, МДС або МКЛ.

Пацієнти літнього віку

Не проводили спеціальних клінічних досліджень для оцінювання фармакокінетики леналідоміду у пацієнтів літнього віку. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, що охоплював пацієнтів віком 39–85 років, було встановлено, що вік не впливає на кліренс леналідоміду (експозиція у плазмі крові). Оскільки в пацієнтів літнього віку імовірність погіршення функції нирок більша, дозу препарату треба підбирати дуже обережно; рекомендовано здійснювати моніторинг функції нирок.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Фармакокінетику леналідоміду вивчали в осіб з нирковою недостатністю, що не спричинена злоякісним новоутворенням. У цьому дослідженні було використано два методи для класифікації функції нирок: кліренс креатиніну сечі, виміряний упродовж 24 годин, і кліренс креатиніну за формулою Кокрофта-Голта. Результати вказують на те, що загальний кліренс леналідоміду знижується пропорційно зі зниженням функції нирок (< 50 мл/хв), наслідком чого є підвищення AUC. AUC підвищувалась приблизно у 2,5, 4 та 5 разів в осіб з помірними порушеннями функції нирок, тяжкими порушеннями функції нирок та термінальною стадією ниркової недостатності відповідно, в порівнянні з групою, що складалася з осіб з нормальною функцією нирок і осіб з легкими порушеннями функції нирок. Період напіввиведення леналідоміду підвищувався приблизно з 3,5 години в осіб із кліренсом креатиніну > 50 мл/хв до більше ніж 9 годин в осіб зі зниженою функцією нирок, що визначалася як $KK < 50$ мл/хв. Однак порушення функції нирок не змінювало пероральну абсорбцію леналідоміду. У здорових добровольців і пацієнтів із порушеннями функції нирок C_{max} була однаковою. Приблизно 30 % лікарського засобу виводилося з організму під час 4-годинного діалізу. Рекомендоване коригування дози у пацієнтів порушеннями функції нирок зазначене в розділі «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти з порушеннями функції печінки

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, що охоплював пацієнтів з легкими порушеннями функції печінки ($N=16$, загальний білірубін — від > 1 до $\leq 1,5 \times$ верхня межа норми

(ВМН) або АСТ > ВМН), було встановлено, що легкі порушення функції печінки не впливають на кліренс леналідоміду (експозиція в плазмі крові). Немає доступних даних щодо пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки.

Інші індивідуальні фактори

Популяційний фармакокінетичний аналіз вказує, що маса тіла (33–135 кг), стать, раса та тип гематологічного злоякісного новоутворення (ММ, МДС чи МКЛ) не мають клінічно значущого впливу на кліренс леналідоміду у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Множинна мієлома (ММ)

Леналідомід КРКА як монотерапія показаний для підтримувальної терапії дорослих пацієнтів з уперше діагностованою ММ, яким було проведено трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (ТАСК).

Леналідомід КРКА у комбінації з дексаметазоном, або бортезомібом та дексаметазоном, або мелфаланом та преднізоном (див. розділ «Спосіб застосування та дози») показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою ММ, які не підлягають трансплантації.

Леналідомід КРКА у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із ММ, які отримали, принаймні, одну лінію терапії.

Мієлодиспластичні синдроми (МДС)

Леналідомід КРКА показаний для лікування дорослих пацієнтів із трансфузійно залежною анемією внаслідок низького- або проміжного-1 ризику виникнення МДС, пов'язаних з цитогенетичною аномалією у вигляді ізольованої делеції 5q, коли інші варіанти лікування недостатні або неприйнятні.

Мантійноклітинна лімфома (МКЛ)

Леналідомід КРКА як монотерапія показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною мантійноклітинною лімфомою (див. розділ «Особливості застосування»).

Фолікулярна лімфома (ФЛ)

Леналідомід КРКА в комбінації з ритуксимабом (анти-CD20 антитіло) показаний для лікування дорослих пацієнтів, які раніше отримували лікування фолікулярної лімфоми (стадія 1–3а).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.
- Період вагітності.
- Жінки зі збереженою репродуктивною функцією, за винятком випадків, коли дотримано всіх умов «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

Капсули не можна відкривати або подрібнювати. У разі контакту порошку леналідоміду зі шкірою необхідно негайно та ретельно промити шкіру водою з милом. У разі контакту леналідоміду зі слизовими оболонками, їх потрібно ретельно промити водою.

Медичні працівники та особи, що здійснюють догляд за пацієнтами мають надягати одноразові рукавички при поводженні з блістером або капсулами. Слід обережно зняти рукавички, щоб не допустити контакту зі шкірою, помістити їх у герметичний поліетиленовий пакет і утилізувати відповідно до місцевих вимог. Потім потрібно ретельно вимити руки водою з милом. Вагітним жінкам або жінкам, які підозрюють, що вони можуть бути вагітними, не варто доторкатися до блістера або капсули (див. розділ «Особливості застосування»).

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід повернути для безпечної утилізації згідно з місцевими вимогами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еритропоетичні засоби, а також інші засоби, які можуть підвищувати ризик тромбозу, наприклад



лікарські засоби для замісної гормональної терапії, потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам із множинною мієломою, які отримують леналідомід у комбінації з дексаметазоном (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Пероральні контрацептиви

Досліджень взаємодії з пероральними контрацептивами не проводили. Леналідомід не є індуктором ферментів. У дослідженні *in vitro* з гепатоцитами людини леналідомід у різних випробуваних концентраціях не індукував CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4/5. Тому, при застосуванні тільки леналідоміду не очікується індукції, що призводить до зменшення ефективності лікарських засобів, зокрема гормональних контрацептивів. Однак відомо, що дексаметазон — слабкий або помірний індуктор CYP3A4, він також може впливати на інші ферменти, а також транспортери. Не можна виключати зменшення ефективності пероральних контрацептивів у період лікування леналідомідом. Слід вживати ефективних заходів для запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Варфарин

Одночасне застосування багаторазових доз по 10 мг леналідоміду не впливало на фармакокінетику разової дози R- і S-варфарину. Одночасне застосування разової дози 25 мг варфарину не впливало на фармакокінетику леналідоміду. Однак невідомо, чи існує взаємодія під час клінічного застосування (одночасне застосування з дексаметазоном). Дексаметазон — це слабкий або помірний індуктор ферментів; його вплив на варфарин невідомий. Під час лікування рекомендовано ретельно контролювати концентрацію варфарину.

Дигоксин

Одночасне застосування з леналідомідом 10 мг один раз на добу підвищувало експозицію дигоксину в плазмі крові (0,5 мг, одноразова доза) на 14 % із 90 % ДІ (довірчий інтервал) [0,52—28,2 %]. Невідомо, чи ефект є іншим при клінічному застосуванні (вищі дози леналідоміду та одночасне застосування з дексаметазоном). Тому під час лікування леналідомідом рекомендовано контролювати концентрацію дигоксину.

Статини

Існує підвищений ризик рабдоміолізу при застосуванні статинів з леналідомідом, який може бути просто адитивним. Слід проводити розширений клінічний і лабораторний контроль, особливо під час перших тижнів лікування.

Дексаметазон

Одночасне застосування разової або багаторазових доз дексаметазону (40 мг один раз на добу) не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику багаторазових доз леналідоміду (25 мг один раз на добу).

Взаємодія з інгібіторами Р-глікопротеїну (P-gp)

In vitro леналідомід є субстратом P-gp, але не інгібітором P-gp. Одночасне застосування багаторазових доз потужного інгібітора P-gp хінідину (600 мг двічі на добу) або помірного інгібітора/субстрата P-gp темсиролімусу (25 мг) не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику леналідоміду (25 мг). Одночасне застосування леналідоміду не змінює фармакокінетику темсиролімусу.

Особливості застосування.

Якщо леналідомід призначають у комбінації з іншими лікарськими засобами, до початку терапії потрібно ознайомитися з відповідною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Застереження щодо вагітності

Леналідомід — це структурний аналог талідоміду. Відомо, що застосування вагітними жінками талідоміду, що має виражену тератогенну дію, спричиняє тяжкі порушення внутрішніх органів плода, які можуть загрожувати життю дитини. Експериментальні дослідження леналідоміду на мавпах показали результати, подібні до тих, які було одержано раніше під час застосування в цих тварин талідоміду (див. розділ «Побічні реакції»). У разі застосування леналідоміду в період вагітності очікується тератогенна дія леналідоміду у людини.



Вимога дотримання усіх вимог Програми запобігання вагітності поширюється на всіх пацієнток зі збереженою репродуктивною функцією, якщо тільки наявні переконливі докази її відсутності.

Критерії для визначення збереженої репродуктивної функції

Пацієнтка або партнерка чоловіка-пацієнта вважається здатною до дітонародження окрім випадків, коли наявний хоча б один із нижчезазначених критеріїв:

- вік ≥ 50 років і тривалість природної аменореї ≥ 1 року (аменорея внаслідок онкотерапії або під час годування груддю не виключає здатності до дітонародження);
- передчасне згасання функції яєчників, підтверджене лікарем-гінекологом;
- двобічна сальпінгофоректомія або гістеректомія в анамнезі;
- генотип ХУ, синдром Тернера, агенезія матки.

Консультавання

Застосування леналідоміду жінками зі збереженою репродуктивною функцією протипоказане, якщо не виконуються усі зазначені нижче умови:

- вона усвідомлює очікувану тератогенну дію препарату Леналідомід КРКА на плід;
- вона розуміє необхідність безперервного використання ефективних методів контрацепції протягом 4 тижнів до початку лікування, під час лікування та впродовж 4 тижнів після завершення лікування леналідомідом;
- жінка здатна до дітонародження, навіть у випадку аменореї, дотримується всіх рекомендацій щодо ефективних методів контрацепції;
- вона спроможна дотримуватися ефективних заходів контрацепції;
- вона знає та усвідомлює можливі наслідки вагітності та необхідність термінового звернення до лікаря в разі підозри на вагітність;
- вона розуміє необхідність негайного початку лікування леналідомідом відразу після отримання негативних результатів тесту на вагітність;
- вона усвідомлює необхідність проведення тесту та погоджується проходити тест на вагітність кожні 4 тижні, за винятком підтвердженої стерилізації шляхом трубно́ї оклюзії;
- вона підтверджує, що розуміє небезпеку і необхідність запобіжних заходів, пов'язаних із застосуванням леналідоміду.

Результати фармакокінетичних досліджень леналідоміду в чоловіків-добровольців свідчать про те, що під час лікування леналідомід наявний у сім'яній рідині у гранично низьких концентраціях; у здорових чоловіків препарат уже не виявляється у сім'яній рідині через 3 дні після припинення лікування. Як запобіжний захід та, зважаючи на особливі групи пацієнтів з тривалим періодом виведення, наприклад із нирковою недостатністю, всі пацієнти чоловічої статі, які приймають леналідомід, мають відповідати таким вимогам:

- усвідомлюють очікуваний тератогенний ризик у разі статевого контакту з вагітною жінкою або жінкою зі збереженою репродуктивною функцією;
- розуміють необхідність використання презервативу під час статевого контакту з вагітною жінкою або жінкою зі збереженою репродуктивною функцією, яка не використовує інших ефективних методів контрацепції (навіть якщо чоловіку зробили вазектомію), в період лікування та протягом 7 днів після перерви у лікуванні/завершення лікування;
- усвідомлюють, що якщо його партнерка завагітніє, у той час, коли він приймає леналідомід або невдовзі після припинення, він негайно повинен повідомити про це свого лікаря і що рекомендовано спрямувати партнерку пацієнта до лікаря, який спеціалізується або має досвід з тератології, для оцінювання ризиків препарату для плода та отримання рекомендацій.

Лікар, який призначає лікування препаратом Леналідомід КРКА жінкам зі збереженою репродуктивною функцією має переконатися в тому, що:

- пацієнтка дотримується умов Програми запобігання вагітності, зокрема одержати підтвердження того, що вона належно усвідомлює ситуацію;
- пацієнтка визнала умови, вказані вище.

Контрацепція

Жінки зі збереженою репродуктивною функцією повинні використовувати один з ефективних методів контрацепції протягом 4 тижнів до початку терапії, під час терапії, а також протягом 4 тижнів



після завершення терапії леналідомідом і навіть у разі перерв у лікуванні. Виняток становлять лише ті пацієнтки, які повністю утримуються від статевих контактів протягом усього зазначеного терміну, що підтверджується щомісяця. Якщо пацієнтка не підбрала ефективного методу контрацепції, потрібно спрямувати її до лікаря, який має належну кваліфікацію для консультування з питань контрацепції, щоб можна було розпочати її використовувати.

До прийнятних методів контрацепції належать:

- контрацептивний імплантат;
- внутрішньоматкова система (ВМС), що вивільняє левоноргестрел;
- депо-препарати медросипрогестерону ацетату;
- стерилізація шляхом трубної оклюзії;
- статеві контакти з партнером, якому зробили вазектомію; вазектомія партнера має бути підтверджена двома негативними аналізами сім'яної рідини;
- засоби, що інгібують овуляцію, які містять тільки прогестерон (наприклад, дезогестрел).

Не рекомендовано застосовувати комбіновані оральні контрацептиви пацієнткам із ММ, які приймають леналідомід у складі комбінованої терапії, і меншою мірою — пацієнткам із ММ, МДС та МКЛ, що застосовують монотерапію леналідомідом (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») у зв'язку з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії. Якщо пацієнтка застосовує комбіновані пероральні контрацептиви, вона має перейти на один з ефективних методів контрацепції, перелічених вище. Ризик розвитку венозної тромбоемболії зберігається протягом 4–6 тижнів після припинення прийому комбінованих пероральних контрацептивів. Ефективність протизаплідних стероїдних засобів може бути знижена при одночасній терапії з дексаметазоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контрацептивні імплантати та ВМС, що вивільняють левоноргестрел пов'язані з підвищеним ризиком інфікування під час встановлення та нерегулярними вагінальними кровотечами. Слід розглядати можливість профілактичного застосування антибіотиків, зокрема пацієнткам із нейтропенією.

Використання ВМС, що вивільняють мідь зазвичай не рекомендоване через потенційний ризик інфікування під час встановлення та підвищеної крововтрати під час менструації, яка може посилити ступінь тяжкості нейтропенії або тромбоцитопенії в пацієнтки.

Тест на вагітність

Тести на вагітність чутливістю не менше ніж 25 мМО/мл мають виконувати за вказівками лікаря відповідно до нижчезазначеної методики всі жінки зі збереженою репродуктивною функцією, включно з тими, хто постійно та цілком утримується від статевих контактів. В ідеалі тестування на вагітність, виписування рецепта та видача лікарського засобу пацієнтці повинні відбуватися в той самий день. Видача леналідоміду жінкам зі збереженою репродуктивною функцією має відбутися протягом 7 днів після призначення.

Перед початком лікування

Тест на вагітність під наглядом лікаря треба проводити під час консультації, на якій призначається леналідомід, або за 3 дні до візиту до лікаря, після того, як пацієнтка використовувала ефективну контрацепцію протягом не менше 4 тижнів. Результати тесту повинні підтвердити, що пацієнтка не вагітна на момент початку лікування леналідомідом.

Подальше спостереження та завершення лікування

Тест на вагітність під наглядом лікаря потрібно виконувати повторно щонайменше кожні 4 тижні, в тому числі принаймні через 4 тижні після терапії, за винятком пацієнток із підтвердженою стерилізацією шляхом трубної оклюзії. Такі тести на вагітність виконують у день чергового призначення лікування або за 3 дні до візиту до лікаря.

Додаткові застережні заходи

Пацієнти не повинні передавати цей лікарський засіб іншим особам. Невикористаний препарат потрібно повернути до медичного закладу після завершення лікування для безпечної утилізації.

Пацієнти не можуть бути донорами крові, сім'яної рідини або сперми під час лікування (включаючи переривання прийому препарату) та щонайменше впродовж 7 днів після припинення прийому



леналідоміду.

Щоб дістати капсулу з блістера та готуючи її до прийому пацієнтом, медичні працівники та особи, що здійснюють догляд за пацієнтами, мають надягати одноразові рукавички. Вагітним жінкам або жінкам, які підозрюють, що вони можуть бути вагітними, не слід доторкатися до блістера або капсули (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Навчальні матеріали, обмеження в призначенні та видачі препарату

З метою допомоги пацієнтам запобігти впливу леналідоміду на плід власник реєстраційного посвідчення лікарського засобу має надати медичному персоналу навчальні матеріали з інформацією для підкріплення застереження щодо очікуваної тератогенності леналідоміду, рекомендації застосовувати контрацепцію перед початком терапії та роз'яснення пацієнтам необхідності проведення тестів на вагітність. Лікар має поінформувати пацієнта про очікуваний тератогенний ризик та суворі заходи щодо попередження вагітності відповідно до Програми запобігання вагітності, а також надати пацієнту навчальну брошуру, картку пацієнта та/або еквівалентний інструмент, узгоджений з кожним Національним компетентним органом. У співпраці з кожним національним компетентним органом була реалізована програма контрольованого доступу, яка включає в себе використання картки пацієнта та/або еквівалентного документа для контролю призначення та/або видачі, а також збір інформації щодо призначення з метою спостереження у межах країни за використанням препарату за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування. В ідеалі тестування на вагітність, виписування рецепта та видача лікарського засобу пацієнтці повинні відбуватися в той самий день. Видача леналідоміду жінкам зі збереженою репродуктивною функцією має відбуватися не пізніше 7 днів після призначення терапії та отримання негативного результату тесту на вагітність, виконаного під наглядом лікаря. Рецепти для жінок репродуктивного віку можуть бути призначені на максимальну тривалість лікування 4 тижні відповідно до затверджених схем дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а рецепти для всіх інших пацієнтів можуть бути призначені на максимальну тривалість лікування 12 тижнів.

Інші особливості застосування

Інфаркт міокарда

У пацієнтів, які приймали леналідомід, було зареєстровано випадки інфаркту міокарда, зокрема в осіб з ризиком серцево-судинних захворювань, упродовж перших 12 місяців при застосуванні в комбінації з дексаметазоном. За станом пацієнтів з відомими факторами ризику, зокрема тромбози в анамнезі, необхідно ретельно спостерігати, а також вживати заходів, спрямованих на можливе зменшення впливу чинників ризику, які можуть бути змінені (наприклад паління, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія).

Венозна та артеріальна тромбоемболія

У хворих із ММ на тлі комбінованої терапії леналідомідом і дексаметазоном спостерігають підвищення ризику венозної тромбоемболії (переважно тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії), що відзначається меншою мірою при застосуванні комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном.

У пацієнтів із ММ, МДС та МКЛ лікування леналідомідом у вигляді монотерапії було пов'язано з нижчим ризиком венозної тромбоемболії (переважно тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії), ніж у пацієнтів з ММ, що отримують леналідомід у комбінованій терапії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

У пацієнтів із ММ на тлі комбінованої терапії леналідомідом і дексаметазоном відзначають підвищення ризику артеріальної тромбоемболії (здебільшого інфаркту міокарда та інсульту), що спостерігали меншою мірою при застосуванні комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном. Ризик артеріальної тромбоемболії нижчий у пацієнтів із ММ, яких лікують леналідомідом у вигляді монотерапії, ніж у таких пацієнтів, які отримують леналідомід у вигляді комбінованої терапії.

Отже, потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами, які мають в анамнезі чинники ризику тромбоемболії, зокрема й тромбози. Необхідно вживати заходів, спрямованих на можливе зменшення впливу чинників ризику, які можуть бути змінені (наприклад, паління, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія). Ризик тромбоутворення може також підвищувати супутня терапія еритропоетичними засобами або тромбоемболічні ускладнення в анамнезі. Отже, еритропоетичні лікарські засоби, а

також інші препарати, які можуть підвищувати ризик розвитку тромбозів (наприклад, гормонозамісна терапія), слід з обережністю призначати пацієнтам із ММ, які приймають леналідомід разом із дексаметазоном. Концентрація гемоглобіну, вища за 12 г/дл, передбачає припинення терапії еритропоетичними лікарськими засобами.

Лікарі та пацієнти мають уважно відстежувати ознаки та симптоми тромбоемболії. Пацієнтів потрібно попередити про необхідність негайного звернення до лікаря в разі виникнення таких симптомів, як задишка, біль у грудній клітці, набряк верхньої або нижньої кінцівки. Рекомендовано застосовувати профілактичні антитромботичні засоби, особливо пацієнтам із додатковими чинниками ризику виникнення тромбозів. Рішення щодо призначення профілактичних антитромботичних засобів варто приймати після ретельного оцінювання основних індивідуальних чинників ризику у пацієнта.

Якщо в пацієнта виникає тромбоемболія, треба припинити лікування леналідомідом і призначити стандартну антикоагулянтну терапію. Після того, як стан пацієнта стабілізується на антикоагулянтній терапії та всі ускладнення, спричинені тромбоемболічним явищем, будуть усунені, можна знову розпочати лікування леналідомідом у початковій дозі, залежно від оцінки співвідношення користь/ризик. Пацієнту потрібно продовжити антикоагулянтну терапію протягом усього подальшого періоду лікування леналідомідом.

Легенева гіпертензія

У пацієнтів, які отримували леналідомід, було зареєстровано випадки легеневої гіпертензії, декілька — з летальним наслідком. Перед початком та в період терапії леналідомідом пацієнтів треба обстежувати щодо ознак і симптомів основного серцево-легеневого захворювання.

Нейтропенія та тромбоцитопенія

До основних дозозлімівальних токсичних ефектів леналідоміду належать нейтропенія та тромбоцитопенія. На початку терапії та протягом перших 8 тижнів лікування леналідомідом рекомендовано щотижня проводити розгорнутий аналіз крові, зокрема визначення лейкоцитарної формули, рівня тромбоцитів, гемоглобіну, гематокриту, а надалі проводити аналіз щомісяця для визначення виникнення цитопеній. У пацієнтів з МКЛ такий контроль треба здійснювати кожні 2 тижні під час циклів 3 та 4, а потім — на початку кожного циклу. При ФЛ цей розгорнутий аналіз крові потрібно проводити щотижня протягом перших 3 тижнів циклу 1 (28 днів), кожні 2 тижні під час циклів 2–4, а потім на початку кожного циклу після цього. Може знадобитися перервати лікування та/або знизити дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При нейтропенії лікар повинен розглянути можливість призначення пацієнту факторів росту. Пацієнтів має бути поінформовано про необхідність своєчасно повідомляти лікаря про підвищення температури.

Рекомендовано здійснювати ретельний контроль із боку лікаря та пацієнта симптомів підвищеної кровоточивості, включно з петехіями та носовою кровотечею, особливо в пацієнтів, які одночасно отримують лікарські засоби, що можуть спричиняти кровотечу (див. розділ «Побічні реакції» Геморагічні розлади).

Потрібно з обережністю призначати леналідомід з іншими мієлосупресивними засобами.

Уперше діагностована множинна мієлома (УДММ): пацієнти, яким зробили TACK та які отримують підтримувальну терапію леналідомідом

У дослідженні CALGB 100104 до побічних реакцій належали явища, які було зареєстровано після застосування високих доз мелфалану та TACK (ВДМ/TACK), а також явища з періоду підтримувальної терапії. У другому аналізі виявляли явища, що сталися після початку підтримувальної терапії. У дослідженні IFM 2005-02 побічні реакції реєстрували тільки в період підтримувальної терапії.

Загалом у двох дослідженнях, де підтримувальну терапію леналідомідом оцінювали у пацієнтів з УДММ, які перенесли TACK, нейтропенію 4 ступеня тяжкості було відзначено з вищою частотою в групах підтримувальної терапії леналідомідом у порівнянні з групами плацебо, (32,1 % проти 26,7 % [16,1 % проти 1,8 % після початку підтримувальної терапії] у дослідженні CALGB 100104 та 16,4 % проти 0,7 % у дослідженні IFM 2005-02, відповідно). Нейтропенія, яка виникла на тлі лікування, та призводила до припинення застосування леналідоміду, була зареєстрована відповідно у 2,2 %

пацієнтів у дослідженні CALGB 100104 та 2,4 % пацієнтів у дослідженні IFM 2005-02. В обох дослідженнях фебрильну нейтропенію 4 ступеня реєстрували з однаковою частотою в групах, де приймали підтримувальну терапію леналідомідом, у порівнянні з групами плацебо (0,4 % проти 0,5 % [0,4 % проти 0,5 % після початку підтримувальної терапії] у дослідженні CALGB 100104 і 0,3 % проти 0 % у дослідженні IFM 2005-02, відповідно). Пацієнти мають негайно повідомляти про випадки підвищення температури; може знадобитися перерва у лікуванні та/або зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженнях, де оцінювали підтримувальну терапію леналідомідом у пацієнтів із УДММ, яким зробили ТАСК, тромбоцитопенію 3–4 ступеня спостерігали з вищою частотою в групах пацієнтів, які приймали підтримувальну терапію леналідомідом, в порівнянні з групами плацебо (37,5 % проти 30,3 % [17,9 % проти 4,1 % після початку підтримувальної терапії] у дослідженні CALGB 100104 і 13,0 % проти 2,9 % у дослідженні IFM 2005-02, відповідно). Рекомендовано здійснювати ретельний контроль лікарем та пацієнтами за ознаками і симптомами підвищеної кровоточивості, включно з петехіями та носовою кровотечею, особливо в пацієнтів, які одночасно отримують лікарські засоби, що можуть спричиняти кровотечу (див. розділ «Побічні реакції», Геморагічні розлади).

УДММ: пацієнти, які не підлягають ТАСК та отримують леналідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном

У дослідженні SWOG S0777 нейтропенію 4 ступеня було зареєстровано з меншою частотою в групі комбінації леналідомід/бортезоміб/дексаметазон (RVd) порівняно з групою порівняння Rd (2,7 % проти 5,9 %). У групах RVd та Rd частота фебрильної нейтропенії 4 ступеня була подібною (0,0 % проти 0,4 %). Пацієнти мають негайно повідомляти про випадки підвищення температури; може знадобитися перерва у лікуванні та/або зниження дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частота тромбоцитопенії 3–4 ступеня була вищою в групі RVd порівняно з групою порівняння Rd (17,2 % проти 9,4 %).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та застосовують леналідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону

Нейтропенію 4 ступеня було зареєстровано рідше в групах леналідоміду в комбінації з низькою дозою дексаметазону, ніж у групі порівняння (8,5 % у Rd [тривале лікування] та Rd18 [лікування упродовж 18 чотиритижневих циклів] в порівнянні з 15 % у групі комбінації мелфалан/преднізон/талідомід) (див. розділ «Побічні реакції»). 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»).

Тромбоцитопенію 3 або 4 ступеня спостерігали рідше в групах Rd та Rd18, ніж у групі порівняння (8,1 % проти 11,1 %, відповідно).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном

Комбінація леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у клінічних випробуваннях пацієнтів із УДММ пов'язана з вищою частотою нейтропенії 4 ступеня (34,1 % у групі комбінації мелфалан/преднізон/леналідомід, після якої йдуть пацієнти, які отримують леналідомід [MPR+R] і комбінацію мелфалан/преднізон/леналідомід, і далі йдуть пацієнти, які отримують плацебо [MPR+p] в порівнянні з 7,8 % серед пацієнтів у групі комбінації MPr+p) (див. розділ «Побічні реакції»). Епізоди фебрильної нейтропенії 4 ступеня спостерігали нечасто (1,7 % серед пацієнтів груп MPR+R/MPR+p в порівнянні з 0,0 % у пацієнтів групи MPr+p) (див. розділ «Побічні реакції»).

Комбінація леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у пацієнтів із множинною мієломою пов'язана з вищою частотою тромбоцитопенії 3–4 ступеня (40,4 % у пацієнтів груп MPR+R/MPR+p в порівнянні з 13,7 % серед пацієнтів групи MPr+p) (див. розділ «Побічні реакції»).

ММ: пацієнти, які отримали принаймні одну лінію терапії

Комбінація леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з ММ, які отримали принаймні одну лінію терапії, пов'язана з вищою частотою нейтропенії 4 ступеня (5,1 % у пацієнтів, які отримували леналідомід/дексаметазон у порівнянні з 0,6 % серед пацієнтів, які приймали плацебо/дексаметазон) (див. розділ «Побічні реакції»). Епізоди фебрильної нейтропенії 4 ступеня було зареєстровано

нечасто (0,6 % у пацієнтів, які отримували леналідомід/дексаметазон порівняно з 0,0 % серед пацієнтів, які приймали плацебо/дексаметазон) (див. розділ «Побічні реакції»).

Комбінація леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів із множинною мієломою пов'язана з вищою частотою тромбоцитопенії 3–4 ступеня (відповідно 9,9 % і 1,4 % серед пацієнтів, які отримували леналідомід/дексаметазон порівняно з 2,3 % і 0,0 % у пацієнтів, які приймали плацебо/дексаметазон) (див. розділ «Побічні реакції»).

МДС

Лікування леналідомідом у пацієнтів з МДС пов'язане з вищою частотою нейтропенії 3–4 ступеня та тромбоцитопенії в порівнянні з пацієнтами, які приймали плацебо (див. розділ «Побічні реакції»).

МКЛ

Лікування леналідомідом пацієнтів з МКЛ пов'язане з вищою частотою нейтропенії 3–4 ступеня в порівнянні з пацієнтами в контрольній групі (див. розділ «Побічні реакції»).

ФЛ

Комбінація леналідоміду з ритуксимабом у пацієнтів з ФЛ пов'язана з вищою частотою нейтропенії 3–4 ступеня в порівнянні з пацієнтами в групі комбінації плацебо/ритуксимаб. Фебрильну нейтропенію та тромбоцитопенію 3–4 ступеня частіше реєстрували в групі комбінації леналідомід/ритуксимаб (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку щитоподібної залози

Зафіксовано випадки гіпотиреозу та гіпертиреозу. Перед початком лікування рекомендовано провести оптимальний контроль супутніх захворювань, які можуть впливати на функцію щитоподібної залози. Рекомендовано здійснювати контроль функції щитоподібної залози на початку та впродовж лікування.

Периферична нейропатія

Леналідомід — це структурний аналог талідоміду, що, як відомо, спричиняє тяжку периферичну нейропатію. Не спостерігали збільшення частоти периферичної нейропатії при застосуванні леналідоміду в комбінації з дексаметазоном або мелфаланом та преднізоном, або монотерапії леналідомідом, або при тривалому застосуванні леналідоміду для лікування УДММ.

Комбінація леналідоміду з внутрішньовенним бортезомібом і дексаметазоном у пацієнтів з ММ пов'язана з вищою частотою периферичної нейропатії. При підшкірному введенні бортезомібу частота була нижчою. Для отримання додаткової інформації див. розділ «Побічні реакції» та інструкцію для медичного застосування бортезомібу.

Реакція транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини та синдром лізису пухлини (СЛП)

З огляду на антинеопластичну активність леналідоміду можуть виникати ускладнення СЛП. Під час лікування леналідомідом повідомляли про випадки СЛП, у тому числі летальні (див. розділ «Побічні реакції»). Найвищий ризик виникнення СЛП та реакція транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини існує в пацієнтів, які мають високе пухлинне навантаження перед початком лікування. Таким хворим призначати леналідомід варто з обережністю. За цими пацієнтами потрібно ретельно спостерігати, особливо під час першого циклу або при підвищенні дози; також потрібно дотримуватися відповідних застережних заходів.

Мантіїноклітинна лімфома

Рекомендовано проводити ретельний моніторинг та оцінку реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини. Пацієнти з високим значенням Міжнародного прогностичного індексу при мантіїноклітинній лімфомі (ММЛ) на момент постановки діагнозу або генералізованим захворюванням (принаймні одне вогнище розміром ≥ 7 см у найбільшому діаметрі) на початковому рівні можуть бути в групі ризику розвитку реакцій транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини. Такі реакції можуть бути подібними до прогресування захворювання. У дослідженнях MCL-002 й MCL-001 пацієнти, в яких розвинулися реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини 1–2 ступеня, отримували для лікування симптомів кортикостероїди, нестероїдні протизапальні та/або наркотичні знеболювальні засоби. Рішення про застосування терапевтичних заходів при таких реакціях варто приймати після ретельної клінічної оцінки стану конкретного пацієнта (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Фолікулярна лімфома

Рекомендовано проводити ретельний моніторинг та оцінку реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини. Такі реакції можуть бути подібними до прогресування захворювання. Для лікування симптомів пацієнти з реакціями транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини 1–2 ступеня отримували кортикостероїди, нестероїдні протизапальні та/або наркотичні знеболювальні засоби. Рішення про застосування терапевтичних заходів при таких реакціях варто приймати після ретельної клінічної оцінки стану конкретного пацієнта (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Рекомендовано здійснювати ретельний моніторинг СЛП. Пацієнти мають бути добре гідратовані та отримувати профілактичну терапію СЛП на додаток до щотижневого біохімічного аналізу крові протягом першого циклу терапії або довше, залежно від клінічних показань (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Пухлинне навантаження

Мантіїноклітинна лімфома

Леналідомід не рекомендований для лікування пацієнтів з високим пухлинним навантаженням, якщо доступні альтернативні варіанти лікування.

Рання смерть

У дослідженні MCL-002 загалом було відзначено явне підвищення частоти ранньої смерті (впродовж 20 тижнів). Пацієнти з високим пухлинним навантаженням на початку лікування мають підвищений ризик ранньої смерті; в групі леналідоміду було зареєстровано 16/81 (20 %) ранніх смертей, а в контрольній групі — 2/28 (7 %). Упродовж 52 тижнів відповідні показники становили 32/81 (40 %) та 6/28 (21 %).

Побічні реакції

У дослідженні MCL-002 в групі леналідоміду 11/81 (14 %) у пацієнтів з високим пухлинним навантаженням припинили лікування під час першого циклу лікування проти 1/28 (4 %) осіб у контрольній групі. У групі леналідоміду основною причиною скасування терапії в пацієнтів з високим пухлинним навантаженням під час першого циклу лікування були побічні реакції, 7/11 (64 %).

Тому за пацієнтами з високим пухлинним навантаженням потрібно ретельно спостерігати на випадок виникнення побічних реакцій, зокрема ознак реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини. Інформація щодо коригування дози в разі виникнення таких реакцій міститься в розділі «Спосіб застосування та дози». Високе пухлинне навантаження визначалося як щонайменше одне пухлинне вогнище ≥ 5 см у діаметрі або 3 вогнища розміром ≥ 3 см кожне.

Алергічні реакції та тяжкі шкірні реакції

У пацієнтів, що застосовували леналідомід, було зафіксовано випадки алергічних реакцій, включно з ангіоневротичним набряком, анафілактичною реакцією та тяжкими шкірними реакціями, включно з синдромом Стівенсона-Джонсона (ССД), токсичним епідермальним некролізом (ТЕН) і медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарі мають поінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми цих реакцій, в разі розвитку яких пацієнтам слід негайно звертатися до лікаря. У разі виникнення ангіоневротичного набряку, анафілактичної реакції, ексfolіативних або бульозних висипів на шкірі або підозри на розвиток ССД, ТЕН або DRESS треба припинити застосування леналідоміду. У разі виникнення інших видів шкірних реакцій, залежно від їхньої серйозності, варто розглянути необхідність перерви у застосуванні або відміни леналідоміду. Пацієнти, у яких раніше при лікуванні талідомідом були алергічні реакції, мають перебувати під ретельним контролем, оскільки в науковій літературі є повідомлення про можливу перехресну реакцію між леналідомідом і талідомідом. Леналідомід не можна призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були тяжкі шкірні реакції на тлі застосування талідоміду.

Друге первинне злоякісне новоутворення (ДПЗН)

У клінічних випробуваннях було відзначено вищу частоту виникнення другого первинного злоякісного новоутворення (ДПЗН) серед пацієнтів з мієломою, які раніше отримували лікування комбінацією леналідомід/дексаметазон (3,98 на 100 людино-років) у порівнянні з контрольною групою (1,38 на 100 людино-років). Неінвазивні ДПЗН охоплювали базальноклітинний і



плоскоклітинний рак шкіри. Більшість інвазивних ДПЗН були злоякісними солідними пухлинами. У клінічних випробуваннях серед пацієнтів з вперше діагностованою множинною мієломою, які не підлягають трансплантації, було відзначено збільшення в 4,9 рази частоти гематологічних ДПЗН (випадки гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ), МДС) у пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном до прогресування захворювання (1,75 на 100 людино-років) в порівнянні з тими, хто приймав мелфалан у комбінації з преднізоном (0,36 на 100 людино-років). У пацієнтів, які приймали леналідомід (9 циклів) у комбінації з мелфаланом і преднізоном, спостерігали збільшення у 2,12 рази частоти соліднопухлинних ДПЗН (1,57 на 100 людино-років) у порівнянні з хворими, що застосовували мелфалан у комбінації з преднізоном (0,74 на 100 людино-років).

Серед пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування захворювання або впродовж 18 місяців частота гематологічних ДПЗН (0,16 на 100 людино-років) не була вищою в порівнянні з пацієнтами, які застосовували талідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном (0,79 на 100 людино-років).

Серед пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування захворювання або впродовж 18 місяців, спостерігали підвищення в 1,3 рази частоти солідних пухлин ДПЗН (1,58 на 100 людино-років) в порівнянні з пацієнтами, які застосовували талідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном (1,19 на 100 людино-років).

У пацієнтів з УДММ, які отримували леналідомід в комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, частота гематологічних ДПЗН становила 0,00–0,16 на 100 людино-років, а частота соліднопухлинних ДПЗН дорівнювала 0,21–1,04 на 100 людино-років.

Підвищений ризик виникнення ДПЗН, пов'язаний із леналідомідом, також релевантний у контексті УДММ після трансплантації стовбурових клітин. Хоча цей ризик ще не до кінця вивчений, треба пам'ятати про нього, плануючи застосування леналідоміду за таких умов.

Частота гематологічних злоякісних новоутворень (найчастіше це ГМЛ, МДС і В-клітинні злоякісні новоутворення, зокрема лімфома Ходжкіна) становила 1,31 на 100 людино-років для груп леналідоміду та 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 соліднопухлинних ВЗН становила 1,36 на 100 людино-років для груп леналідоміду та 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).

На ризик розвитку гематологічних ДПЗН варто зважати перед призначенням леналідоміду або у комбінації з мелфаланом, або одразу після високої дози мелфалану та ТАСК. Використовуючи стандартні діагностичні методи лікарі повинні як до, так й упродовж лікування, ретельно обстежувати хворих на випадок виявлення ДПЗН, і проводити лікування відповідно до показань.

Прогресування до гострої мієлоїдної лейкемії при МДС низького- та середнього-1 ризику

Каріотип

Вихідні показники, включно із комплексною цитогенетикою, пов'язані з прогресуванням до гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) в осіб, які залежать від переливання крові та мають генетичну аномалію Del (5q). В об'єднаному аналізі двох клінічних випробувань леналідоміду при МДС з низьким- або середнім-1 рівнем ризику в осіб із комплексною цитогенетикою був найвищий розрахунковий 2-річний кумулятивний ризик прогресування до ГМЛ (38,6 %). У пацієнтів з ізольованою аномалією Del (5q) цей показник становив 13,8 % у порівнянні з 17,3 % для пацієнтів з делецією (5q) та однією додатковою цитогенетичною аномалією.

Як наслідок, співвідношення користь/ризик леналідоміду, коли МДС пов'язаний з аномалією Del (5q) та комплексною цитогенетикою, не відомо.

Статус TP53

Мутація TP53 присутня у 20–25 % пацієнтів з МДС низького ризику, що мають аномалію делецією (5q), і пов'язана з вищим ризиком прогресування до гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ). У ретроспективному аналізі клінічного випробування леналідоміду при МДС низького або середнього-1 ризику (MDS-004) розрахункова 2-річна частота прогресування до ГМЛ становила 27,5 % серед

пацієнтів з позитивним результатом імуногістохімічного (ІГХ) дослідження експресії білка p53 (1 % пороговий рівень сильного ядерного фарбування з використанням імуногістохімічного оцінювання білка p53 як непрямого показника статусу мутації TP53) та 3,6 % у пацієнтів з негативним ІГХ-p53 ($p=0,0038$) (див. розділ «Побічні реакції»).

Розвиток інших злоякісних новоутворень при МКЛ

ГМЛ, В-клітинні злоякісні пухлини та немеланомний рак шкіри (НМРШ) є ідентифікованими ризиками при МКЛ.

Друге первинне злоякісне новоутворення при фолікулярній лімфомі

У дослідженні за участі пацієнтів з рецидивною/рефрактерною індолентною неходжкінською лімфомою (ІНХЛ), в яке було включено пацієнтів з фолікулярною лімфомою, не спостерігали підвищення ризику ДПЗН у групі комбінації леналідомід/ритуксимаб у порівнянні з групою плацебо/ритуксимаб. У групі комбінації леналідомід/ритуксимаб частота такого гематологічного ДПЗН, як АГЛ, дорівнювала 0,29 на 100 людино-років у порівнянні з 0,29 на 100 людино-років серед пацієнтів, які отримували плацебо/ритуксимаб. Загальна частота гематологічних і соліднопухлинних ДПЗН (виключно з НМРШ) становила 0,87 на 100 людино-років в групі леналідомід/ритуксимаб у порівнянні з 1,17 на 100 людино-років серед пацієнтів, які отримували плацебо/ритуксимаб із середнім періодом подальшого спостереження: до 30,59 місяця (діпазон: 0,6–50,9 місяця).

НМРШ являє собою ідентифікований ризик і охоплює плоскоклітинний рак шкіри або базальноклітинний рак.

Лікарям потрібно стежити за пацієнтами на випадок розвитку ДПЗН. Розглядаючи можливість призначення леналідоміду, варто враховувати як потенційну користь леналідоміду, так і ризик виникнення ДПЗН.

Розлади функції печінки

У пацієнтів, які отримували леналідомід у складі комбінованої терапії, було зареєстровано випадки печінкової недостатності, включно з летальними випадками. Повідомляли про такі порушення, як гостра печінкова недостатність, токсичний гепатит, цитолітичний гепатит, холестатичний гепатит і змішаний цитолітичний/холестатичний гепатит. Механізми тяжкої гепатотоксичності, спричиненої препаратом, не відомі, хоча в деяких випадках чинниками ризику може бути наявне в анамнезі вірусне захворювання печінки, підвищений вихідний рівень печінкових ферментів і, можливо, лікування антибіотиками.

Було зафіксовано випадки відхилення від норми результатів функціональних проб печінки, які були зазвичай безсимптомними та поверталися до норми після припинення лікування. Після повернення параметрів до вихідного рівня можна розглянути можливість продовження застосування препарату в нижчій дозі.

Леналідомід виводиться нирками. Важливо коригувати дозу в пацієнтів з порушеннями функції нирок для уникнення досягнення в плазмі крові рівнів, які можуть підвищити ризик гематологічних побічних реакцій або гепатотоксичності. Рекомендовано моніторинг функції печінки, зокрема коли наявна або була в анамнезі вірусна інфекція печінки, або коли леналідомід комбінують з лікарськими засобами, які пов'язані з порушеннями функції печінки.

Інфекція з нейтропенією або без нейтропенії

Пацієнти з ММ схильні до інфекцій, зокрема до пневмонії. Частота інфекцій була вищою при застосуванні леналідоміду в комбінації з дексаметазоном, ніж з МПТ (мелфалан, преднізон і талідомід) у пацієнтів з УДММ, які не підлягають трансплантації, і при застосуванні підтримувальної терапії леналідомідом у порівнянні з плацебо серед пацієнтів з УДММ, яким зробили ТАСК. Інфекції ≥ 3 ступеня виникали в контексті нейтропенії у менш ніж однієї третини пацієнтів. Потрібно уважно спостерігати за пацієнтами з відомими чинниками ризику виникнення інфекцій. Усім пацієнтам варто радити негайно звертатися до лікаря при перших ознаках інфекції (наприклад, кашель, підвищення температури та ін.), щоб вчасно розпочати лікування та зменшити тяжкість проявів.

Реактивація вірусної інфекції

У пацієнтів, які отримували леналідомід, було відзначено випадки реактивації вірусу, зокрема серйозні випадки реактивації оперізувального герпесу або вірусу гепатиту В.



Деякі випадки вірусної реактивації мали летальні наслідки.

Наслідком деяких випадків реактивації оперізувального герпесу були 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 належної противірусної терапії.

Зрідка реєстрували випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів, що отримували леналідомід, які були попередньо інфіковані вірусом гепатиту В. Деякі з цих випадків прогресували до гострої печінкової недостатності, наслідком якої було припинення застосування леналідоміду та призначення належної противірусної терапії. Перед початком застосування леналідоміду потрібно встановити статус вірусу гепатиту В пацієнта. Пацієнтам з позитивним результатом аналізу на вірус гепатиту В рекомендується консультація лікаря, який має досвід у лікуванні гепатиту В. Треба з обережністю застосовувати леналідомід у пацієнтів, попередньо інфікованих гепатитом В, зокрема в пацієнтів, що є анти-НВс позитивними, але НВsAg негативними. Під час лікування потрібно уважно спостерігати за цими пацієнтами на випадок виникнення ознак і симптомів активного гепатиту В.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

При застосуванні леналідоміду було відзначено випадки ПМЛ, включно з випадками з летальним наслідком. ПМЛ реєстрували в період від кількох місяців до кількох років після початку лікування леналідомідом. ПМЛ спостерігали частіше в пацієнтів, які супутньо застосовували дексаметазон або попередньо застосовували імуносупресивну хіміотерапію. Лікарям треба здійснювати регулярний контроль стану пацієнтів і зважати на ПМЛ, проводячи диференційну діагностику в пацієнтів з виникненням нових або погіршенням вже наявних неврологічних, когнітивних або поведінкових ознак і симптомів. Пацієнтам також варто рекомендувати інформувати свого чоловіка/дружину або осіб, які за ними доглядають, про свою терапію, оскільки близькі можуть помітити симптоми, яких пацієнт не усвідомлює.

Оцінювання ПМЛ має ґрунтуватися на неврологічному обстеженні, МРТ головного мозку та аналізі спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Каннінгема (ВДК) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або біопсії головного мозку з дослідженням на ВДК. Негативний результат ПЛР-аналізу на ВДК не виключає ПМЛ. Додаткове спостереження та оцінювання можуть бути виправданими, якщо не можна встановити альтернативний діагноз.

У разі підозри на ПМЛ подальше застосування препарату треба призупинити до виключення ПМЛ. Якщо підтверджено діагноз ПМЛ, лікування леналідомідом потрібно скасувати та більше не призначати препарат.

Пацієнти з УДММ

Вищу частоту непереносимості спостерігали (побічні явища 3 або 4 ступеня, серйозні побічні явища, припинення лікування) в пацієнтів віком > 75 років, стадією III за Міжнародною системою стадіювання (ISS), з функціональним станом пацієнта за шкалою ECOG ≤ 2 або кліренсом креатиніну (КК) < 60 мл/хв, коли леналідомід застосовували в комбінації. Потрібно ретельно оцінювати пацієнтів щодо їхньої здатності переносити леналідомід у комбінації, зважаючи на вік, стадію III за ISS, функціональний стан пацієнта за шкалою ECOG ≤ 2 або КК < 60 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Катаракта

Частота катаракти була вищою в пацієнтів, які отримували леналідомід у комбінації з дексаметазоном, зокрема при застосуванні впродовж тривалого часу. Рекомендовано регулярний моніторинг зору.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Жінки зі збереженою репродуктивною функцією/контрацепція у жінок і чоловіків

Жінкам зі збереженим репродуктивною функцією потрібно використовувати ефективні методи контрацепції. Якщо в жінки, яка застосовує леналідомід, діагностовано вагітність, потрібно

припинити терапію леналідомідом, а пацієнтку треба направити до лікаря, який спеціалізується або має досвід у тератології для оцінки ризиків та отримання рекомендацій. У разі, якщо у жінки, яка є статевим партнером пацієнта, який отримує лікування леналідомідом, встановлюють вагітність, потрібно спрямувати партнерку пацієнта до лікаря, який спеціалізується або має досвід у тератології для оцінки ризиків та отримання рекомендацій.

Леналідомід наявний у сім'яній рідині у гранично низьких концентраціях в період лікування і не визначається у сім'яній рідині через 3 дні після припинення застосування у здорових суб'єктів. Як запобіжний захід, зважаючи на можливе зниження швидкості виведення леналідоміду в особливих групах пацієнтів, наприклад у пацієнтів із порушеннями функції нирок, всі пацієнти чоловічої статі, які приймають леналідомід, повинні використовувати презервативи протягом усього курсу лікування, під час призупинення прийому препарату і протягом 1 тижня після припинення лікування в тому разі, якщо його статевим партнером є вагітна жінка або жінка репродуктивного віку, яка не використовує високоефективні методи контрацепції.

Вагітність

Леналідомід — це структурний аналог талідоміду. Відомо, що застосування вагітними жінками талідоміду, що має виражену тератогенну дію, спричиняє тяжкі порушення внутрішніх органів плода, які можуть загрожувати життю дитини.

У мавп леналідомід викликав вади розвитку подібні до описаних у талідоміду. Оскільки очікується тератогенний ефект, леналідомід протипоказаний у період вагітності. (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Невідомо чи виділяється леналідомід з грудним молоком, тому у період лікування леналідомідом годування груддю потрібно припинити.

Фертильність

Дослідження фертильності в пацюків із дозами леналідоміду до 500 мг/кг (приблизно у 200–500 разів більше за відповідні дози, рекомендовані для людини (25 мг і 10 мг), на основі площі поверхні тіла), не мали негативного впливу на фертильність і не спричиняли батьківської токсичності.

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

Леналідомід має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Під час застосування леналідоміду повідомляли про втому, запаморочення, сонливість, вертиго та нечіткий зір. Тому при керуванні автотранспортом або іншими механізмами пацієнтам рекомендовано бути обережними.

Спосіб застосування та дози.

Лікування леналідомідом потрібно проводити під наглядом лікаря з досвідом проведення протиракової терапії.

Для всіх показань, описаних нижче:

- Дозу треба змінювати на підставі клінічних і лабораторних даних (див. розділ «Особливості застосування»).
- У разі розвитку нейтропенії, тромбоцитопенії або інших видів токсичних ефектів 3–4 ступеня тяжкості, якщо вважається, що вони пов'язані з застосуванням леналідоміду, рекомендовано змінити дозу в процесі лікування або поновлення терапії.
- У разі нейтропенії лікар має розглянути можливість призначення пацієнту факторів росту.
- Якщо з моменту пропущеного прийому препарату минуло менше ніж 12 годин, пацієнт може прийняти цю пропущену дозу препарату. Якщо з моменту пропущеного прийому препарату минуло більше 12 годин, пацієнту не треба приймати пропущену дозу, проте слід прийняти наступну дозу у звичний час наступного дня.

Дозування

Уперше діагностована множинна мієлома (УДММ)

Леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування захворювання в пацієнтів, які не

підлягають трансплантації

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) становить $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або рівень тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендована доза

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

Рекомендована доза дексаметазону — 40 мг перорально 1 раз на добу в дні 1, 8, 15 і 22 повторних 28-денних циклів. Пацієнти можуть продовжувати терапію з застосуванням леналідоміду та дексаметазону до прогресування захворювання або розвитку непереносимості лікарського засобу.

Поетапне зниження дози

	Леналідомід ^a	Дексаметазон ^a
Початкова доза	25 мг	40 мг
Рівень дозування 1	20 мг	20 мг
Рівень дозування 2	15 мг	12 мг
Рівень дозування 3	10 мг	8 мг
Рівень дозування 4	5 мг	4 мг
Рівень дозування 5	2,5 мг	Не застосовується

^a Зниження дози для обох лікарських засобів можна проводити окремо

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Зменшується до $< 25 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом до кінця циклу ^a
Відновлюється до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Якщо застосування поновлюється в наступному циклі, зменшити дозу на один рівень

^a Якщо дозозлімітувальний токсичний ефект (ДЛТЕ) виникає пізніше 15 дня циклу, застосування леналідоміду треба припинити принаймні до кінця поточного 28-денного циклу.

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії ^a
Спершу зменшується до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ Відновлюється до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, коли нейтропенія — єдиний токсичний ефект, що спостерігається	Перервати лікування леналідомідом Поновити застосування леналідоміду в початковій дозі 1 раз на добу
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, якщо відзначаються дозозалежні гематологічні токсичні ефекти, відмінні від нейтропенії	Поновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування 1 раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу.

^a На розсуд лікаря, якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ) і підтримувати рівень дозування леналідоміду.

У разі розвитку гематологічних токсичних ефектів застосування леналідоміду можна відновити в дозі наступного вищого рівня дозування (аж до початкової дози) після покращення функції кісткового мозку (відсутність гематологічних токсичних ефектів упродовж принаймні 2 послідовних циклів: АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, якщо рівень тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ на початку нового циклу).

Леналідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном із подальшою терапією леналідомідом із дексаметазоном до прогресування захворювання в пацієнтів, які не підлягають трансплантації

Початкове лікування: Леналідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном

Лікування леналідомідом у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном не можна розпочинати, якщо АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або рівень тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендована початкова доза леналідоміду в разі його застосування в комбінації з бортезомібом і дексаметазоном становить 25 мг перорально 1 раз на добу з 1 по 14 день кожного 21-денного циклу.

Бортезоміб треба вводити шляхом підшкірної ін'єкції ($1,3 \text{ мг/м}^2$ площі тіла) 2 рази на тиждень у дні 1, 4, 8 та 11 кожного 21-денного циклу. Додаткову інформацію про дози, графік і коригування дози лікарських засобів, які застосовуються в комбінації з леналідомідом, див. в інструкціях цих препаратів. Рекомендовано до восьми 21-денних циклів лікування (24 тижні початкового лікування). Продовження лікування: Леналідомід у комбінації з дексаметазоном до прогресування захворювання У комбінації з дексаметазоном продовжують приймати леналідомід у дозі 25 мг перорально 1 раз на добу, з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів. Лікування треба продовжувати до прогресування захворювання або розвитку неприйнятних токсичних ефектів.

Поетапне зниження дози

	Леналідомід ^a
Початкова доза	25 мг
Рівень дозування 1	20 мг
Рівень дозування 2	15 мг
Рівень дозування 3	10 мг
Рівень дозування 4	5 мг
Рівень дозування 5	2,5 мг

^a Зниження дози для всіх лікарських засобів можна проводити окремо

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Зменшується до $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування 1 раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ Відновлюється до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування один раз на добу

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії ^a
Спершу зменшується до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, коли нейтропенія — єдиний токсичний ефект, що спостерігається	Поновити застосування леналідоміду в початковій дозі 1 раз на добу
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, якщо відзначаються дозозалежні гематологічні токсичні ефекти, відмінні від нейтропенії	Поновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування 1 раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня 1 раз на добу

^a На розсуд лікаря, якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ) і підтримувати рівень дозування леналідоміду.

Леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном із подальшою підтримувальною терапією леналідомідом у пацієнтів, які не підлягають трансплантації

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і/або рівень тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендована доза

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 10 мг перорально 1 раз на добу з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів упродовж щонайбільше 9 циклів, мелфалану — 0,18 мг/кг перорально з 1 по 4 день повторних 28-денних циклів, преднізону — 2 мг/кг перорально з 1 по 4 день повторних 28-денних циклів. Пацієнти, що пройшли 9 циклів лікування або які не можуть завершити комбіновану терапію через непереносимість, отримують монотерапію леналідомідом за такою

схемою: 10 мг перорально 1 раз на добу з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів до прогресування захворювання.

Поетапне зниження дози

	Леналідомід	Мелфалан	Преднізон
Початкова доза	10 мг ^a	0,18 мг/кг	2 мг/кг
Рівень дозування 1	7,5 мг	0,14 мг/кг	1 мг/кг
Рівень дозування 2	5 мг	0,10 мг/кг	0,5 мг/кг
Рівень дозування 3	2,5 мг	Не застосовується	0,25 мг/кг

^a Якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ) і підтримувати рівень дозування леналідоміду

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Спершу зменшується до $< 25 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду та мелфалану в дозі першого рівня дозування
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 2 або 3) 1 раз на добу

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії ^a
Спершу зменшується до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, коли нейтропенія — єдиний токсичний ефект, що спостерігається	Поновити застосування леналідоміду в початковій дозі один раз на добу
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, якщо відзначаються дозозалежні гематологічні токсичні ефекти, відмінні від нейтропенії	Поновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування один раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня один раз на добу

^a На розсуд лікаря, якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ) і підтримувати рівень дозування леналідоміду.

Підтримувальна терапія леналідомідом пацієнтів, яким проведено трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (ТАСК)

Підтримувальну терапію леналідомідом треба розпочинати після належного відновлення гематологічних показників після ТАСК в пацієнтів без ознак прогресування захворювання. Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або рівень тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендована доза

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 10 мг перорально 1 раз на добу протягом тривалого часу (з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів), яку застосовують до прогресування захворювання або виникнення непереносимості. Після 3 циклів підтримувальної терапії леналідомідом дозу можна збільшити до 15 мг перорально 1 раз на добу, якщо доза переноситься.

Поетапне зниження дози

	Початкова доза (10 мг)	При підвищенні дози (15 мг) ^a
Рівень дозування 1	5 мг	10 мг
Рівень дозування 2	5 мг (з 1 до 21 дня кожні 28 днів)	5 мг
Рівень дозування 3	Не застосовується	5 мг (з 1 по 21 день кожні 28 днів)
Не застосовувати дозу, нижчу за 5 мг (з 1 по 21 день кожні 28 днів)		

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

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Зменшується до $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування 1 раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування 1 раз на добу

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії ^a
Зменшується до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування один раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування один раз на добу

^a На розсуд лікаря, якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ) і підтримувати рівень дозування леналідоміду.

Множинна мієлома із принаймні з однією попередньою лінією терапії

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або рівень тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$, або, залежно від інфільтрації кісткового мозку плазматичними клітинами, рівень тромбоцитів $< 30 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендована доза

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

Лікар, який призначає лікування, має ретельно оцінити, яку дозу дексаметазону застосовувати, зважаючи на стан пацієнта та вираженість захворювання.

Поетапне зниження дози

Початкова доза	25 мг
Рівень дозування 1	15 мг
Рівень дозування 2	10 мг
Рівень дозування 3	5 мг

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Спершу зменшується до $< 30 \times 10^9/\text{л}$ Відновлюється до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом Поновити застосування леналідоміду в дозі 1 рівня дозування
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $30 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 2 або 3) 1 раз на добу. Не застосовувати дозу, нижчу за 5 мг один раз на добу

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії ^a
Спершу зменшується до $<$	Перервати лікування леналідомідом

0,5 × 10 ⁹ /л	
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, коли нейтропенія — єдиний токсичний ефект, що спостерігається	Поновити застосування леналідоміду в початковій дозі 1 раз на добу
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, якщо відзначаються дозозалежні гематологічні токсичні ефекти, відмінні від нейтропенії	Відновити застосування леналідоміду в дозі першого рівня дозування 1 раз на добу
У разі кожного подальшого зменшення нижче за 0,5 × 10 ⁹ /л	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9$ /л	Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 1, 2 або 3) 1 раз на добу. Не застосовувати дозу, нижчу за 5 мг 1 раз на добу

^a На розсуд лікаря, якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ) і підтримувати рівень дозування леналідоміду.

Мієлодиспластичні синдроми (МДС)

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН < 0,5 × 10⁹/л і/або рівень тромбоцитів < 25 × 10⁹/л.

Рекомендована доза

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 10 мг перорально один раз на добу з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів.

Поетапне зниження дози

Початкова доза	10 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів
Рівень дозування 1	5 мг 1 раз на добу з 1 по 28 день кожні 28 днів
Рівень дозування 2	2,5 мг 1 раз на добу з 1 по 28 день кожні 28 днів
Рівень дозування 3	2,5 мг через день, з 1 по 28 день кожні 28 днів

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Зменшується до < 25 × 10 ⁹ /л	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до значення, що знаходиться в межах $\geq 25 \times 10^9$ /л - < 50 × 10 ⁹ /л принаймні двічі протягом ≥ 7 днів або, якщо рівень тромбоцитів відновлюється до $\geq 50 \times 10^9$ /л у будь-який час	Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 1, 2 або 3)

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії
Зменшується до < 0,5 × 10 ⁹ /л	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 0,5 \times 10^9$ /л	Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 1, 2 або 3)

Припинення застосування леналідоміду

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

Мантійноклітинна лімфома (МКЛ)

Рекомендована доза

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

Поетапне зниження дози

Початкова доза	25 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів
----------------	--

Рівень дозування 1	20 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів
Рівень дозування 2	15 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів
Рівень дозування 3	10 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів
Рівень дозування 4	5 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів
Рівень дозування 5	2,5 мг 1 раз на добу з 1 по 21 день кожні 28 днів ¹ 5 мг через день з 1 по 21 день кожні 28 днів

¹ - У країнах, де наявні капсули 2,5 мг

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Зменшується до $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити повний аналіз крові (ПАК) принаймні кожні 7 днів
Відновлюється до $\geq 60 \times 10^9/\text{л}$	Відновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 1)
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $50 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити ПАК принаймні кожні 7 днів
Відновлюється до $\geq 60 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду в дозі наступного нижчого рівня дозування (рівень дозування 2, 3, 4, або 5). Не застосовувати дози препарату, нижчі за рівень дозування 5.

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії
Зменшується до $< 1 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів або Зменшується до $< 1 \times 10^9/\text{л}$ у зв'язку з гарячкою (температура тіла $\geq 38,5^\circ\text{C}$) або Зменшується до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити ПАК принаймні кожні 7 днів
Відновлюється до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Поновити лікування леналідомідом на наступному нижчому рівні дозування (рівень дозування 1)
У разі кожного подальшого зниження нижче $1 \times 10^9/\text{л}$ протягом принаймні 7 днів або зниження до $< 1 \times 10^9/\text{л}$ із пов'язаною гарячкою (температура тіла $\geq 38,5^\circ\text{C}$) або зниження до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Перервати лікування леналідомідом
Відновлюється до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Поновити лікування леналідомідом на наступному нижчому рівні дозування (рівень дозування 2, 3, 4, 5). Не застосовувати дози препарату, нижчі за рівень дозування 5.

Фолікулярна лімфома (ФЛ)

Лікування леналідомідом не можна розпочинати, якщо АКН $< 1 \times 10^9/\text{л}$ і/або рівень тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$, окрім випадків, коли такі значення є вторинними через інфільтрацію лімфоми кісткового мозку.

Рекомендована доза

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 20 мг перорально 1 раз на добу з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів протягом до 12 циклів лікування. Рекомендована початкова доза ритуксимабу — $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрішньовенно (в/в) щотижня впродовж 1 циклу (в 1, 8, 15 та 22 дні), а протягом циклів 2–5 — у 1 день кожного 28-денного циклу.

Поетапне зниження дози

Початкова доза	20 мг 1 раз на добу, з 1 до 21 дня кожні 28 днів
Рівень дозування 1	15 мг 1 раз на добу, з 1 до 21 дня кожні 28 днів
Рівень дозування 2	10 мг 1 раз на добу, з 1 до 21 дня кожні 28 днів
Рівень дозування 3	5 мг 1 раз на добу, з 1 до 21 дня кожні 28 днів

Інформація щодо коригування дози через токсичні ефекти ритуксимабу міститься у відповідній

інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Тромбоцитопенія

Якщо рівень тромбоцитів	Рекомендовані дії
Зменшується до $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити ПАК принаймні кожні 7 днів
Відновлюється до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Поновити лікування на наступному нижчому рівні дозування (рівень дозування 1)
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $50 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити ПАК принаймні кожні 7 днів
Відновлюється до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	Поновити лікування на наступному нижчому рівні дозування (рівень дозування 2 або 3). Не застосовувати дози препарату, нижчі за рівень дозування 3

Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) — нейтропенія

Якщо АКН	Рекомендовані дії ^a
Зменшується до $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ протягом 7 днів або Зменшується до $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ з пов'язаною гарячкою (температура тіла $\geq 38,5^\circ\text{C}$) або Зменшується до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити ПАК принаймні кожні 7 днів
Відновлюється до $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	Поновити застосування леналідоміду на наступному нижчому рівні дозування (рівень дозування 1)
У разі кожного подальшого зменшення нижче за $1,0 \times 10^9/\text{л}$ протягом принаймні 7 днів або зниження до $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ із пов'язаною гарячкою (температура тіла $\geq 38,5^\circ\text{C}$) або зниження до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Припинити лікування леналідомідом і проводити ПАК принаймні кожні 7 днів
Відновилося до $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	Поновити лікування на наступному нижчому рівні дозування (рівень дозування 2 або 3). Не застосовувати дози препарату, нижчі за рівень дозування 3.

^a На розсуд лікаря, якщо нейтропенія — єдиний токсичний ефект за будь-якого рівня дозування, можна додати гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор (Г-КСФ).

Манітійноклітинна лімфома (МКЛ) чи фолікулярна лімфома (ФЛ)

Синдром лізису пухлини (СЛП)

Усі пацієнти мають отримувати профілактичну терапію СЛП (алопуринол, расбуриказа або аналог відповідно до настанов закладу охорони здоров'я) та підтримувати належний водний баланс (перорально) протягом першого тижня першого циклу або впродовж тривалішого періоду, якщо це клінічно показано. Для моніторингу СЛП вимагається проводити пацієнтам біохімічний аналіз крові щотижня протягом першого циклу та за клінічними показаннями.

Застосування леналідоміду можна продовжувати (підтримувати дозу) у пацієнтів із лабораторним СЛП або клінічним СЛП 1 ступеня, або на розсуд лікаря продовжити застосовувати леналідомід, зменшивши дозу на один рівень. До моменту корекції порушень електролітного балансу потрібно забезпечити достатню в/в гідратацію та належний медичний супровід пацієнта згідно з місцевими стандартами надання медичної допомоги. Для зменшення гіперурикемії може знадобитися терапія расбуриказою. Госпіталізація пацієнта проводиться на розсуд лікаря.

У пацієнтів з клінічним СЛП 2–4 ступеня треба перервати застосування леналідоміду та проводити біохімічний аналіз щотижня або за клінічними показаннями. До моменту корекції порушень електролітного балансу потрібно забезпечити достатню в/в гідратацію та належний медичний супровід пацієнта згідно з місцевими стандартами надання медичної допомоги.

Терапія расбуриказою та госпіталізація проводиться на розсуд лікаря. Коли ступінь СЛП повернеться

до 0 за рішенням лікаря відновити застосування леналідоміду в наступній нижчій дозі (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакція транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини

Лікування леналідомідом може бути подовжено у пацієнтів з реакціями транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини 1–2 ступеня без припинення лікування або корекції дози на розсуд лікаря. Лікар може призначити терапію нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), кортикостероїдами обмеженої тривалості дії та/або наркотичними анальгетиками (НА). У пацієнтів з реакціями транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини 3–4 ступеня, потрібно припинити лікування леналідомідом і розпочати застосування НПЗЗ, кортикостероїдів обмеженої тривалості дії та/або НА. Після того як ступінь реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини повернеться до ≤ 1 терапію відновити на тому самому рівні дозування протягом решти циклу. Згідно з настановами щодо лікування реакцій транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини 1–2 ступеня пацієнти можуть одержувати лікування для зняття симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Усі показання

У разі інших токсичних ефектів 3–4 ступеня, що пов'язані з леналідомідом, лікування треба припинити та поновити лише з використанням дози нижчого рівня дозування, якщо ступінь токсичного ефекту повернувся до ≤ 2 ступеня за рішенням лікаря.

Якщо в пацієнта виникає шкірний висип 2–3 ступеня, слід розглянути можливість переривання або припинення застосування леналідоміду. Леналідомід потрібно відмінити в разі розвитку ангіоневротичного набряку, анафілактичних реакцій, висипу 4 ступеня, ексфоріативного або бульозного висипу, чи якщо підозрюється ССД, ТЕН або в разі DRESS синдрому та не поновлювати, якщо терапію припинено через ці реакції.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Леналідомід не слід застосовувати дітям віком до 18 років через міркування безпеки.

Пацієнти літнього віку

Наявні фармакокінетичні дані описані в розділі «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика». Леналідомід застосовували в клінічних випробуваннях за участі пацієнтів з ММ віком до 91 року, пацієнтів з МДС віком до 95 років і в осіб з МКЛ віком до 88 років.

Оскільки в пацієнтів літнього віку імовірність погіршення функції нирок більша, дозу препарату треба підбирати дуже обережно; рекомендовано здійснювати моніторинг функції нирок.

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації

Перед призначенням лікування потрібно ретельно оцінити стан пацієнтів віком від 75 років з УДММ (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Не потрібно коригувати дози для пацієнтів віком від 75 років, які отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном.

У пацієнтів віком від 75 років з УДММ, які отримували леналідомід, було відзначено вищу частоту серйозних побічних реакцій і побічних реакцій, що призводили до припинення застосування лікарського засобу.

Комбінована терапія з леналідомідом гірше переносилася пацієнтами з УДММ віком від 75 років у порівнянні з молодшими пацієнтами. Ці пацієнти частіше припиняли лікування через непереносимість лікарського засобу (побічні явища 3–4 ступеня та серйозні побічні явища) у порівнянні з пацієнтами віком до 75 років.

ММ: пацієнти з принаймні одним попереднім лікуванням

Відсоток пацієнтів з ММ віком від 65 значно не відрізнявся між групами комбінацій леналідомід/дексаметазон і плацебо/дексаметазон. Не спостерігали загальних відмінностей у безпеці та ефективності препарату між цими та молодшими пацієнтами, але не можна виключати більшу схильність старших пацієнтів до виникнення побічних явищ.



МДС

Щодо пацієнтів з МДС, які застосовували леналідомід, не було відзначено загальних відмінностей щодо безпеки та ефективності препарату між пацієнтами віком від 65 років і молодшими пацієнтами.

МКЛ

У пацієнтів з МКЛ віком від 65 років, які отримували леналідомід, не спостерігалось загальних відмінностей у безпеці та ефективності препарату в порівнянні з пацієнтами віком до 65 років.

ФЛ

У пацієнтів з ФЛ віком від 65 років, які отримували леналідомід у комбінації з ритуксимабом, загальна частота побічних явищ подібна до пацієнтів віком до 65 років. Між цими двома віковими групами не було відзначено загальних відмінностей в ефективності цього лікарського засобу.

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 лікарського засобу слід підбирати обережно; рекомендовано здійснювати моніторинг функції нирок.

Коригування дози не потрібне для пацієнтів з легким ступенем порушення функції нирок і ММ, МДС, МКЛ або ФЛ.

Нижченаведене коригування дози рекомендоване на початку та під час терапії для пацієнтів з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок чи термінальною стадією ниркової недостатності.

Не було проведено випробувань леналідоміду фази ІІІ при термінальній стадії ниркової недостатності (КК < 30 мл/хв, потрібний діаліз).

Множинна мієлома

Ниркова функція (КК)	Коригування дози
Помірні порушення функції нирок (30 ≤ КК < 50 мл/хв)	10 мг 1 раз на добу ¹
Тяжкі порушення функції нирок (КК < 30 мл/хв, діаліз не потрібний)	7,5 мг 1 раз на добу ² 15 мг через день
Термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) (КК < 30 мл/хв, потрібний діаліз)	5 мг 1 раз на добу. У дні діалізу дозу потрібно застосовувати після діалізу.

¹ Дозу препарату можна підвищити до 15 мг 1 раз на добу після 2 циклів терапії за відсутності відповіді на терапію, і за переносимості терапії.

² У країнах, де наявні капсули леналідоміду по 7,5 мг.

Мієлодиспластичні синдроми

Ниркова функція (КК)	Коригування дози	
Помірні порушення функції нирок (30 ≤ КК < 50 мл/хв)	Початкова доза	5 мг 1 раз на добу (з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів)
	Рівень дозування 1*	2,5 мг й раз на добу (з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів)
	Рівень дозування 2*	2,5 мг через день (з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів)
Тяжкі порушення функції нирок (КК < 30 мл/хв, діаліз не потрібний)	Початкова доза	2,5 мг 1 раз на добу (з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів)
	Рівень дозування 1*	2,5 мг через день (з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів)
	Рівень дозування 2*	2,5 мг 2 рази на тиждень (з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів)
Термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) (КК < 30 мл/хв, потрібний діаліз)	Початкова доза	2,5 мг 1 раз на добу (з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів)
	Рівень	2,5 мг через день

У дні діалізу дозу потрібно застосовувати після діалізу.	дозування 1*	(з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів)
	Рівень дозування 2*	2,5 мг 2 рази на тиждень (з 1 по 28 день повторних 28-денних циклів)

* Рекомендовані етапи зниження дози лікарського засобу протягом лікування та під час поновлення терапії для керування нейтропенією або тромбоцитопенією 3–4 ступеня або іншими токсичними ефектами 3–4 ступеня, що пов'язані з леналідомідом, описано вище.

Мантійноклітинна лімфома

Ниркова функція (КК)	Коригування дози (з 1 по 21 день повторних 28-денних циклів)
Помірні порушення функції нирок ($30 \leq \text{КК} < 50$ мл/хв)	10 мг 1 раз на добу ¹
Тяжкі порушення функції нирок ($\text{КК} < 30$ мл/хв, діаліз не потрібний)	7,5 мг 1 раз на добу ² 15 мг через день
Термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) ($\text{КК} < 30$ мл/хв, потрібний діаліз)	5 мг 1 раз на добу. У дні діалізу дозу потрібно застосовувати після діалізу.

¹ Дозу препарату можна підвищити до 15 мг 1 раз на добу після 2 циклів терапії за відсутності відповіді на терапію, і за переносимості терапії.

² У країнах, де наявні капсули леналідоміду по 7,5 мг.

Фолікулярна лімфома

Ниркова функція (КК)	Коригування дози (з 1 до 21 дня повторних 28-денних циклів)
Помірні порушення функції нирок ($30 \leq \text{КК} < 60$ мл/хв)	10 мг один раз на добу ^{1,2}
Тяжкі порушення функції нирок ($\text{КК} < 30$ мл/хв, діаліз не потрібний)	5 мг один раз на добу
Термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) ($\text{КК} < 30$ мл/хв, потрібний діаліз)	5 мг один раз на добу. У дні діалізу дозу слід приймати після діалізу.

¹ Якщо впродовж 2 циклів пацієнт переносив терапію, дозу можна збільшити до 15 мг один раз на добу.

² Для пацієнтів з початковою дозою 10 мг у разі зменшення дози для лікування нейтропенії або тромбоцитопенії 3–4 ступеня або іншого токсичного ефекту 3–4 ступеня. Якщо розвивається токсичний ефект, який за рішенням лікаря пов'язаний із леналідомідом, не варто призначати дози нижче за 5 мг через день або 2,5 мг один раз на добу.

Після початку терапії леналідомідом подальша зміна дози леналідоміду в пацієнтів з нирковою недостатністю має ґрунтуватися на індивідуальній переносимості лікування пацієнтом, як описано вище.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Леналідомід не досліджували у пацієнтів з порушеннями функції печінки, тому немає рекомендацій щодо коригування дози у цій групі пацієнтів.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Лікарський засіб слід приймати перорально приблизно в той самий час у дні за розкладом. Капсули не можна відкривати, розламувати або розжовувати (див. розділ «Особливі заходи безпеки»). Капсули потрібно ковтати цілими, найкраще з водою, незалежно від вживання їжі.

Капсули леналідоміду не можна видавлювати через фольгу в блістерній упаковці, оскільки це може призвести до пошкодження капсули. Щоб дістати капсулу з упаковки потрібно зняти фольгу з однієї відокремленої блістерної чарунки.

Діти.

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

Передозування.

Відсутній конкретний досвід лікування передозування леналідомідом, попри те, що у дослідженнях з визначення діапазону доз частина пацієнтів отримувала дози до 150 мг, а в дослідженнях впливу одноразової дози деякі пацієнти отримували до 400 мг препарату. У цих дослідженнях токсичні ефекти, які обмежували дозу були виключно гематологічними. У разі передозування рекомендується симптоматична підтримувальна терапія.

Побічні реакції.

УДММ: пацієнти, яким було проведено ТАСК та котрі отримують підтримувальну терапію леналідомідом

Для визначення побічних реакцій у дослідженні CALGB 100104 використовували консервативний підхід. Побічні реакції, зазначені в таблиці 1 — це випадки, зареєстровані після застосування високих доз мелфалану (ВДМ)/проведення ТАСК, а також про побічні реакції протягом підтримувальної терапії. Другий аналіз, який виявив випадки, що виникли після початку підтримувальної терапії, продемонстрував, що частота виникнення побічних реакцій, зазначена в таблиці 1, може бути вищою, ніж та, що фактично спостерігалася протягом періоду підтримувальної терапії. У дослідженні IFM 2005-02 побічні реакції реєстрували тільки в період підтримувальної терапії.

Серйозними побічними реакціями, які реєстрували частіше ($\geq 5\%$) під час підтримувальної терапії леналідомідом, ніж під час використання плацебо, були:

- в дослідженні IFM 2005-02 — пневмонія (10,6 %, комбінований термін);
- в дослідженні CALGB 100104 — легенева інфекція (9,4 % [9,4 % після початку підтримувальної терапії]).

У дослідженні IFM 2005-02 побічні реакції, які відзначали частіше під час підтримувальної терапії леналідомідом, ніж при прийомі плацебо, були: нейтропенія (60,8 %), бронхіт (47,4 %), діарея (38,9 %), назофарингіт (34,8 %), судоми м'язів (33,4 %), лейкопенія (31,7 %), астения (29,7 %), кашель (27,3 %), тромбоцитопенія 23,5 %, гастроентерит (22,5 %) та гарячка (20,5 %).

У дослідженні CALGB 100104 побічними реакціями, що спостерігали частіше під час підтримувальної терапії леналідомідом, ніж під час використання плацебо, були: нейтропенія (79,0 % [71,9 % після початку підтримувальної терапії]), тромбоцитопенія (72,3 % [61,6 %]), діарея (54,5 % [46,4 %]), висип (31,7 % [25,0 %]), інфекції верхніх дихальних шляхів (26,8 % [26,8 %]), втома (22,8 % [17,9 %]), лейкопенія (22,8 % [18,8 %]) та анемія (21,0 % [13,8 %]).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації і отримують леналідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном

У дослідженні SWOG S0777 серйозні побічні реакції, які частіше ($\geq 5\%$) реєстрували при прийомі леналідоміду в комбінації з в/в бортезомібом і дексаметазоном, ніж при застосуванні леналідоміду в комбінації з дексаметазоном були такі:

- артеріальна гіпотензія (6,5 %), легенева інфекція (5,7 %), зневоднення (5,0 %)

Побічні реакції, які частіше спостерігали при застосуванні леналідоміду в комбінації з бортезомібом і дексаметазоном, ніж при прийомі леналідоміду в комбінації з дексаметазоном були такі: втома (73,7 %), периферична нейропатія (71,8 %), тромбоцитопенія (57,6 %), закріп (56,1 %), гіпокальціємія (50,0 %).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та застосовують леналідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону

Серйозними побічними реакціями, які реєстрували частіше ($\geq 5\%$) під час терапії леналідомідом у комбінації зі зниженими дозами дексаметазону (Rd та Rd18), ніж під час отримання мелфалану, преднізону та талідоміду (МПТ), були:

- пневмонія (9,8 %);
- ниркова недостатність (включно з гострою формою) (6,3 %).

Побічними реакціями, як частіше спостерігали під час терапії Rd та Rd18, ніж під час МПТ, були: діарея (45,5 %), втома (32,8 %), біль у спині (32,0 %), астения (28,2 %), безсоння (27,6 %), висип (24,3 %), зниження апетиту (23,1 %), кашель (22,7 %), гарячка (21,4 %) та судоми м'язів (20,5 %).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та отримують леналідомід у комбінації з



мелфаланом і преднізоном

Серйозними побічними реакціями, які спостерігали частіше ($\geq 5\%$) під час терапії мелфаланом, преднізоном і леналідомідом з подальшою підтримувальною терапією леналідомідом (MPR+R) або мелфаланом, преднізоном і леналідомідом з подальшим використанням плацебо (MPR+p) в порівнянні з терапією мелфаланом, преднізоном та плацебо з подальшим отриманням плацебо (MPR+p), були:

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

Побічними реакціями, які частіше відзначали під час терапії MPR+R або MPR+p, ніж під час MPR+p, були: нейтропенія (83,3 %), анемія (70,7 %), тромбоцитопенія (70,0 %), лейкопенія (38,8 %), закрп (34,0 %), діарея (33,3 %), висип (28,9 %), гіпертермія (27,0 %), периферичний набряк (25,0 %), кашель (24,0 %), зниження апетиту (23,7 %) та астенія (22,0 %).

ММ: пацієнти, які отримали принаймні одну лінію терапії

У двох плацебо-контрольованих дослідженнях фази III 353 пацієнти із ММ отримували комбінацію леналідомід/дексаметазон, а 351 пацієнт отримував комбінацію плацебо/дексаметазон.

Найсерйознішими побічними реакціями під час застосування комбінації леналідомід/дексаметазон, в порівнянні з комбінацією плацебо/дексаметазон, були:

- венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії) (див. розділ «Особливості застосування»);
- нейтропенія 4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічними реакціями, які частіше спостерігали під час застосування комбінації леналідомід/дексаметазон в порівнянні з комбінацією плацебо/дексаметазон в об'єднаних клінічних випробуваннях за участі пацієнтів з множинною мієломою (ММ-009 та ММ-010), були: втома (43,9 %), нейтропенія (42,2 %), закрп (40,5 %), діарея (38,5 %), судоми м'язів (33,4 %), анемія (31,4 %), тромбоцитопенія (21,5 %) та висип (21,2 %).

Мієлодиспластичні синдроми

Загальний профіль безпеки леналідоміду ґрунтується на даних одного дослідження фази II та одного фази III за участі 286 пацієнтів з МДС. У дослідженні фази II усі 148 пацієнтів застосовували леналідомід. Протягом подвійно сліпого етапу дослідження фази III 69 пацієнтів отримували 5 мг леналідоміду, інші 69 пацієнтів отримували 10 мг леналідоміду та 67 пацієнтів отримували плацебо. Більшість побічних реакцій виникали протягом перших 16 тижнів терапії леналідомідом. Серйозними побічними реакціями були:

- венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії) (див. розділ «Особливості застосування»);
- нейтропенія 3–4 ступеня, фебрильна нейтропенія та тромбоцитопенія 3–4 ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні фази III найпоширенішими побічними реакціями в групі леналідоміду в порівнянні з контрольною групою були: нейтропенія (76,8 %), тромбоцитопенія (46,4 %), діарея (34,8 %), закрп (19,6 %), нудота (19,6 %), свербіж (25,4 %), висип (18,1 %), втома (18,1 %) та судоми м'язів (16,7 %).

Мантійноклітинна лімфома

Загальний профіль безпеки леналідоміду в пацієнтів з МКЛ ґрунтується на даних, одержаних від 254 пацієнтів з рандомізованого, контрольованого дослідження фази 2 MCL-002.

Крім того, в таблицю 3 було включено побічні реакції з підтримувального дослідження MCL-001.

У дослідженні MCL-002 найпоширенішими серйозними побічними реакціями, які частіше реєстрували (з різницею не менше ніж 2 відсоткові пункти) в групі леналідоміду в порівнянні з контрольною групою були такі:

- нейтропенія (3,6 %);
- легенева емболія (3,6 %);
- діарея (3,6 %).

У дослідженні MCL-002 найпоширенішими побічними реакціями, які частіше виникали в групі леналідоміду в порівнянні з контрольною групою були нейтропенія (50,9 %), анемія (28,7 %), діарея (22,8 %), втома (21,0 %), закрп (17,4 %), гіпертермія (16,8 %) і висип (включно з алергічним

дерматитом) (16,2 %).

У дослідженні MCL-002 загалом було відзначено явне підвищення частоти ранньої смерті (впродовж 20 тижнів). Пацієнти з високим пухлинним навантаженням на початку лікування мають підвищений ризик ранньої смерті, 16/81 (20 %) випадків ранньої смерті в групі леналідоміду та 2/28 (7 %) випадків ранньої смерті в контрольній групі. Протягом 52 тижнів відповідні показники становили 32/81 (39,5 %) і 6/28 (21 %).

Під час 1-го циклу лікування в групі леналідоміду терапію було скасовано в 11/81 (14 %) пацієнтів з високим пухлинним навантаженням у порівнянні з 1/28 (4 %) в контрольній групі. У групі леналідоміду основною причиною скасування терапії в пацієнтів з високим пухлинним навантаженням під час першого циклу лікування були побічні явища, 7/11 (64 %). Високе пухлинне навантаження визначалося як щонайменше одне пухлинне вогнище ≥ 5 см у діаметрі або 3 вогнища розміром ≥ 3 см кожне.

Фолікулярна лімфома

Загальний профіль безпеки леналідоміду в комбінації з ритуксимабом у пацієнтів з раніше лікованими фолікулярними лімфомами ґрунтується на даних, одержаних від 294 пацієнтів з рандомізованого контрольованого дослідження фази 3 NHL-007. Крім того, в таблицю 5 було включено побічні реакції з підтримувального дослідження NHL-008.

У дослідженні NHL-007H найпоширенішими серйозними побічними реакціями (з різницею не менше ніж 1 відсотковий пункт) в групі леналідомід/ритуксимаб у порівнянні з групою плацебо/ритуксимаб були:

- фебрильна нейтропенія (2,7 %);
- легенева емболія (2,7 %);
- пневмонія (2,7 %).

У дослідженні NHL-007 найпоширенішими побічними реакціями в групі леналідомід/ритуксимаб у порівнянні з групою плацебо/ритуксимаб були: (різниця частот між групами становила щонайменше 2 %) були нейтропенія (58,2 %), діарея (30,8 %), лейкопенія (28,8 %), закріп (21,9 %), кашель (21,9 %) і втома (21,9 %).

Зведена таблиця побічних реакцій

Побічні реакції, які реєстрували в пацієнтів, лікованих леналідомідом, подані за класами систем органів і частотою. У кожній категорії частоти побічні реакції подані за зменшенням серйозності. За частотою побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Побічні реакції включені до відповідних категорій у таблиці, що наведена нижче відповідно до найпоширенішої побічної реакції в будь-якому з опорних клінічних випробувань

Зведена таблиця побічних реакцій при монотерапії леналідомідом у пацієнтів з ММ

Дані нижченаведеної таблиці було одержано під час досліджень УДММ серед пацієнтів, яким було проведено ТАСК та отримували подальшу підтримувальну терапію леналідомідом. Дані не коригували відповідно до довшої тривалості лікування в групах терапії леналідомідом, яке продовжувалося до моменту прогресування захворювання в порівнянні з групою, що отримувала плацебо в опорних клінічних дослідженнях застосування леналідоміду в пацієнтів з ММ.

Таблиця 1 Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних випробувань у пацієнтів із ММ, які отримували підтримувальну терапію леналідомідом

Клас системи органів/ Переважаючий термін	Усі побічні реакції/Частота	Побічні реакції 3–4 ступеня/ Частота
--	-----------------------------	---

Інфекції та інвазії	<u>Дуже часто</u> Пневмонія ^{0,a} , інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція на тлі нейтропенії, бронхіт ⁰ , грип ⁰ , гастроентерит ⁰ , синусит, назофарингіт, риніт <u>Часто</u> Інфекція ⁰ , інфекція сечових шляхів ^{0,*} , інфекція нижніх дихальних шляхів, легенева інфекція ⁰	<u>Дуже часто</u> Пневмонія ^{0,a} , інфекція на тлі нейтропенії <u>Часто</u> Сепсис ^{0,b} , бактеріємія, легенева інфекція ⁰ , бактеріальні інфекції нижніх дихальних шляхів, бронхіт ⁰ , грип ⁰ , гастроентерит ⁰ , оперізувальний герпес ⁰ , інфекція ⁰
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами)	<u>Часто</u> Мієлодиспластичний синдром ^{0,*}	
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія ^{^,0} , фебрильна нейтропенія ^{^,0} , тромбоцитопенія ^{^,0} , анемія, лейкопенія ⁰ , лімфопенія	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія ^{^,0} , фебрильна нейтропенія ^{^,0} , тромбоцитопенія ^{^,0} , анемія, лейкопенія ⁰ , лімфопенія <u>Часто</u> Панцитопенія ⁰
Розлади метаболізму та харчування	<u>Дуже часто</u> Гіпокаліємія	<u>Часто</u> Гіпокаліємія, дегідратація
З боку нервової системи	<u>Дуже часто</u> Парестезія <u>Часто</u> Периферична нейропатія ^c	<u>Часто</u> Головний біль
З боку судин	<u>Часто</u> Емболія легеневої артерії ^{0,*}	<u>Часто</u> Тромбоз глибоких вен ^{^,0,d}
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	<u>Дуже часто</u> Кашель <u>Часто</u> Диспноє ⁰ , ринорея	<u>Часто</u> Диспноє ⁰
Шлунково-кишкові розлади	<u>Дуже часто</u> Діарея, закріп, біль у животі, нудота <u>Часто</u> Блювання, біль у верхній частині живота	<u>Часто</u> Діарея, блювання, нудота
Гепатобіліарні розлади	<u>Дуже часто</u> Відхилення від норми результатів печінкових проб	<u>Часто</u> Відхилення від норми результатів печінкових проб
З боку шкіри та підшкірної тканини	<u>Дуже часто</u> Висип, сухість шкіри	<u>Часто</u> Висип, свербіж
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> Судоми м'язів <u>Часто</u> Міалгія, кістково-м'язовий біль	
Загальні розлади та реакції у місці введення	<u>Дуже часто</u> Втома, астенія, гарячка	<u>Часто</u> Втома, астенія

[°] Побічні реакції, зареєстровані як серйозні в клінічних випробуваннях у пацієнтів із УДММ, яким було проведено ТАСК

* Стосується тільки серйозних побічних реакцій на лікарський засіб

[^] Опис вибраних побічних реакцій див. у розділ «Побічні реакції»

^a «Пневмонія» — комбінований термін побічних реакцій, що охоплює такі терміни переважного застосування: бронхопневмонія, дольова пневмонія, пневмоцистна пневмонія, пневмонія, пневмонія, спричинена *Klebsiella pneumoniae*, легіонельоз, мікоплазмозна пневмонія, пневмококова пневмонія, стрептококова пневмонія, вірусна пневмонія, розлад з боку легень, пневмоніт.

^b «Сепсис» — комбінований термін побічних реакцій, що охоплює такі терміни переважного застосування: бактеріальний сепсис, пневмококовий сепсис, септичний шок, стафілококовий сепсис.

^c «Периферична нейропатія» — комбінований термін побічних реакцій, що охоплює такі терміни: периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, полінейропатія.

^d «Тромбоз глибоких вен» — комбінований термін побічних реакцій, що охоплює такі терміни: тромбоз глибоких вен, тромбоз, венозний тромбоз.

Заведена таблиця побічних реакцій, зареєстрованих під час застосування леналідоміду в складі комбінованої терапії при множинній мієломі (ММ)

Дані нижченаведеної таблиці було одержано в клінічних дослідженнях застосування леналідоміду в складі комбінованої терапії при ММ. Дані не коригували відповідно до довшої тривалості лікування в групах терапії комбінації з леналідомідом, яке продовжувалося до моменту прогресування захворювання в порівнянні з групою, що отримувала плацебо в опорних клінічних дослідженнях застосування леналідоміду в пацієнтів з ММ.

Таблиця 2. Побічні реакції, зареєстровані в клінічних дослідженнях у пацієнтів із ММ, які отримували леналідомід у комбінації з бортезомібом та дексаметазоном, дексаметазоном, або мелфаланом і преднізоном

Клас системи органів/ Переважний термін	Усі побічні реакції/Частота	Побічні реакції 3–4 ступеня/Частота
Інфекції та інвазії	<u>Дуже часто</u> Пневмонія ^{°,°°} , інфекції верхніх дихальних шляхів [°] , бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) [°] , назофарингіт, фарингіт, бронхіт [°] , риніт <u>Часто</u> Сепсис ^{°,°°} , легенева інфекція ^{°°} , інфекція сечовивідних шляхів ^{°°} , синусит [°]	<u>Часто</u> Пневмонія [°] , бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) [°] , целюліт [°] , сепсис ^{°,°°} , легенева інфекція ^{°°} , бронхіт [°] , інфекція дихальних шляхів ^{°°} , інфекція сечовивідних шляхів ^{°°} , інфекційний ентероколіт
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами)	<u>Нечасто</u> Базальноклітинний рак ^{^,°} , плоскоклітинний рак шкіри ^{^,°,*}	<u>Часто</u> Гостра мієлоїдна лейкемія [°] , мієлодиспластичний синдром [°] , плоскоклітинний рак шкіри ^{^,°,**} <u>Нечасто</u> Т-клітинна гостра лейкемія [°] , базальноклітинний рак ^{^,°} , синдром лізису пухлини
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія ^{^,°,°°} , тромбоцитопенія ^{^,°,°°} , анемія [°] , геморагічний розлад [^] , лейкопенія, лімфопенія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія ^{^,°}	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія ^{^,°,°°} , тромбоцитопенія ^{^,°,°°} , анемія [°] , лейкопенія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія ^{^,°} , панцитопенія [°] , гемолітична анемія <u>Нечасто</u>

	панцитопенія [◊] <u>Нечасто</u> Гемоліз, аутоімунна гемолітична анемія, гемолітична анемія	Гіперкоагуляція, коагулопатія
З боку імунної системи	<u>Нечасто</u> Гіперчутливість [^]	
З боку ендокринної системи	<u>Часто</u> Гіпотиреоз	
Розлади метаболізму та харчування	<u>Дуже часто</u> Гіпокаліємія ^{^,◊,◊◊} , гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпокальціємія [◊] , гіпонатріємія [◊] , зневоднення ^{◊◊} , зниження апетиту ^{◊◊} , зниження маси тіла <u>Часто</u> Гіпомагніємія, гіперурикемія, гіперкальціємія ⁺	<u>Часто</u> Гіпокаліємія [◊] , гіперглікемія, гіпокальціємія [◊] , цукровий діабет [◊] , гіпофосфатемія, гіпонатріємія [◊] , гіперурикемія, зоб, зневоднення ^{◊◊} , знижений апетит ^{◊◊} , зниження маси тіла
З боку психіки	<u>Дуже часто</u> Депресія, безсоння <u>Нечасто</u> Втрата лібідо	<u>Часто</u> Депресія, безсоння
З боку нервової системи	<u>Дуже часто</u> Периферичні нейропатії ^{◊◊} , престезія, запаморочення ^{◊◊} , тремор, дизгевзія, головний біль <u>Часто</u> Атаксія, порушення рівноваги, синкопе ^{◊◊} , невралгія, дисестезія	<u>Дуже часто</u> Периферичні нейропатії ^{◊◊} <u>Часто</u> Гостре порушення мозкового кровообігу [◊] , запаморочення ^{◊◊} , синкопе ^{◊◊} , невралгія <u>Нечасто</u> Внутрішньочерепний крововилив [^] , транзиторна ішемічна атака, церебральна ішемія
З боку органів зору	<u>Дуже часто</u> Катаракта, нечіткий зір <u>Часто</u> Зниження гостроти зору	<u>Часто</u> Катаракта <u>Нечасто</u> Сліпота
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	<u>Часто</u> Глухота (включно з туговухістю), дзвін у вухах	
З боку серця	<u>Часто</u> Фібриляція передсердь ^{◊,◊◊} , брадикардія <u>Нечасто</u> Аритмія, подовження інтервалу QT, тріпотіння передсердь, плуночкові екстрасистоли	<u>Часто</u> Інфаркт міокарда (включно з гострим) ^{^,◊} , фібриляція передсердь ^{◊,◊◊} , застійна серцева недостатність [◊] , тахікардія, серцева недостатність ^{◊,◊◊} , ішемія міокарда [◊]

З боку судин	<u>Дуже часто</u> Венозні тромбоемболічні явища[^], переважно тромбоз глибоких вен та легенева емболія^{^,0,00}, артеріальна гіпертензія⁰⁰ <u>Часто</u> Артеріальна гіпертензія, екхімоз[^]	<u>Дуже часто</u> Венозні тромбоемболічні явища[^], переважно тромбоз глибоких вен та легенева емболія^{^,0,00} <u>Часто</u> Васкуліт, артеріальна гіпотензія⁰⁰, артеріальна гіпертензія <u>Нечасто</u> Ішемія, периферична ішемія, тромбоз венозного синуса головного мозку
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	<u>Дуже часто</u> Диспное^{0,00}, носова кровотеча[^], кашель <u>Часто</u> Дисфонія	<u>Часто</u> Респіраторний дистрес⁰, диспное^{0,00}, плевритичний біль в грудній клітці⁰⁰, гіпоксія⁰⁰
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Дуже часто</u> Діарея^{0,00}, закріп⁰, біль у животі⁰⁰, нудота, блювання⁰⁰, диспепсія, сухість у роті, стоматит <u>Часто</u> Шлунково-кишкова кровотеча (включно з ректальною кровотечею, гемороїдальною кровотечею, кровотечею при пептичній виразці та кровоточивістю ясен), дисфагія <u>Нечасто</u> Коліт, запалення сліпої кишки	<u>Часто</u> Шлунково-кишкова кровотеча^{^,0,00}, непрохідність тонкої кишки⁰⁰, діарея⁰⁰, закріп⁰, біль у животі⁰⁰, нудота, блювання⁰⁰
Гепатобіліарні розлади	<u>Дуже часто</u> Підвищення рівня аланінамінотрансферази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази <u>Часто</u> Гепатоцелюлярне ураження⁰⁰, відхилення від норми результатів функціональних проб, порушення функції печінки⁰, гіпербілірубінемія. <u>Нечасто</u> Печінкова недостатність[^]	<u>Часто</u> Холестаз⁰, гепатотоксичність, гепатоцелюлярне ураження⁰⁰, підвищення рівня аланінамінотрансферази, відхилення від норми результатів функціональних проб печінки⁰ <u>Нечасто</u> Печінкова недостатність[^]



З боку шкіри та підшкірної тканини	<u>Дуже часто</u> Висип ⁰⁰ , свербіж <u>Часто</u> Кропив'янка, гіпергідроз, сухість шкіри, гіперпигментація шкіри, екзема, еритема <u>Нечасто</u> Медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами ⁰⁰ , знебарвлення шкіри, реакція світлочутливості	<u>Часто</u> Висип ⁰⁰ <u>Нечасто</u> Медикаментозний висип з еозинофілією та системними симптомами ⁰⁰
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> М'язова слабкість, ⁰⁰ судоми м'язів, біль у кістках ⁰ , м'язово-скелетний і сполучнотканинний біль і дискомфорт (включно з болем у спині ^{0,00}), біль у кінцівках, міалгія, артралгія ⁰ <u>Часто</u> Набряк суглобів	<u>Часто</u> М'язова слабкість ⁰⁰ , біль у кістках ⁰ , м'язово-скелетний і сполучнотканинний біль і дискомфорт (включно з болем у спині ^{0,00}) <u>Нечасто</u> Набряк суглобів
З боку нирок та сечовивідної системи	<u>Дуже часто</u> Ниркова недостатність (включаючи гостру) ^{0,00} <u>Часто</u> Гематурія [^] , затримка сечі, нетримання сечі <u>Нечасто</u> Набутий синдром Фанконі	<u>Нечасто</u> Нирковий канальцевий некроз
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<u>Часто</u> Еректильна дисфункція	
Загальні розлади та стани в місці введення	<u>Дуже часто</u> Втома ^{0,00} , набряк (включно з периферійним набряком), гарячка ^{0,00} , астенія, грипоподібний синдром (зокрема гарячка, кашель, міалгія, м'язово-скелетний біль, головний біль і ригідність) <u>Часто</u> Біль у грудях ^{0,00} , летаргія	<u>Дуже часто</u> Втома ^{0,00} <u>Часто</u> Периферичний набряк, пірексія ^{0,00} , астенія
Вплив на результати лабораторних аналізів	<u>Дуже часто</u> Підвищення рівня лужної фосфатази в крові <u>Часто</u> Підвищення рівня С-реактивного білка	

Травми, отруєння та процедурні ускладнення	Часто Падіння, забиття [^]	
--	--	--

[∞] Побічні реакції, зареєстровані як серйозні в клінічних випробуваннях у пацієнтів з УДММ, які отримували леналідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном.

[^] Опис вибраних побічних реакцій див. у розділ «Побічні реакції»

[∞] Побічні реакції, зареєстровані як серйозні в клінічних випробуваннях у пацієнтів із ММ, які лікувалися леналідомідом у комбінації з дексаметазоном або з мелфаланом і преднізоном.

⁺ Стосується лише серйозних побічних реакцій на препарат.

^{*} Випадки плоскоклітинного раку шкіри зареєстровані в клінічних випробуваннях у раніше лікованих пацієнтів, які отримували леналідомід/дексаметазон у порівнянні з контрольною групою.

^{**} Випадки плоскоклітинної карциноми шкіри було зареєстровано в клінічних випробуваннях у пацієнтів з УДММ, які отримували леналідомід/дексаметазон у порівнянні з контрольною групою.

Зведена таблиця побічних реакцій при застосуванні леналідоміду як монотерапія

Нижченаведені таблиці ґрунтуються на даних, зібраних у ході опорних досліджень монотерапії леналідомідом при МДС і МКЛ.

Таблиця 3. Побічні реакції, зареєстровані в клінічних випробуваннях серед пацієнтів з МДС, яких лікували леналідомідом

Клас системи органів/ Переважний термін	Усі побічні реакції/Частота	Побічні реакції 3–4 ступеня/Частота
Інфекції та інвазії	<u>Дуже часто</u> Бактеріальні, вірусні і грибові інфекції (включаючи опортуністичні інфекції) [∞]	<u>Дуже часто</u> Пневмонія [∞] <u>Часто</u> Бактеріальні, вірусні і грибові інфекції (включаючи опортуністичні інфекції) [∞] , бронхіт
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Дуже часто</u> Тромбоцитопенія ^{^,∞} , нейтропенія ^{^,∞} , анемія [∞] , лейкопенія	<u>Дуже часто</u> Тромбоцитопенія ^{^,∞} , нейтропенія ^{^,∞} , анемія [∞] , лейкопенія <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія ^{^,∞}
З боку ендокринної системи	<u>Дуже часто</u> Гіпотиреоз	
Розлади метаболізму та харчування	<u>Дуже часто</u> Зниження апетиту <u>Часто</u> Надлишок заліза в організмі, зниження маси тіла	<u>Часто</u> Гіперкаліємія [∞] , Зниження апетиту
З боку психіки		<u>Часто</u> Зміни настрою ^{∞,~}
З боку нервової системи	<u>Дуже часто</u> Запаморочення, головний біль <u>Часто</u> Парестезія	
З боку серця		<u>Часто</u> Гострий інфаркт міокарда ^{^,∞} , фібриляція передсердь [∞] , серцева недостатність [∞]
З боку судин	<u>Часто</u> Артеріальна гіпертензія, гематома	<u>Часто</u> Венозні тромбоемболічні явища, переважно тромбоз глибоких вен та легенева емболія ^{^,∞}

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	<u>Дуже часто</u> Носова кровотеча [^]	
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Дуже часто</u> Діарея [°] , біль у животі (включно з болем у верхній частині живота), нудота, блювання, закреп <u>Часто</u> Сухість у роті, диспепсія	<u>Часто</u> Діарея [°] , нудота, зубний біль
Гепатобіліарні розлади	<u>Часто</u> Відхилення від норми результатів печінкових проб	<u>Часто</u> Відхилення від норми результатів печінкових проб
З боку шкіри та підшкірної тканини	<u>Дуже часто</u> Висипання, сухість шкіри, свербіж	<u>Часто</u> Висипання, свербіж
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> Судоми м'язів, м'язово-скелетний біль (включно з болем у спині [°] та болем у кінцівках), артралгія, міалгія	<u>Часто</u> Біль у спині [°]
З боку нирок і сечовивідної системи		<u>Часто</u> Ниркова недостатність [°]
Загальні розлади та реакції у місці введення	<u>Дуже часто</u> Втома, периферичні набряки, синдром грипоподібного захворювання (включно з гарячкою, кашлем, фарингітом, міалгією, скелетно-м'язовим болем, головним болем)	<u>Часто</u> Гарячка
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		<u>Часто</u> Падіння

[^] Опис вибраних побічних реакцій див. у розділ «Побічні реакції»

[°] Побічні реакції, зареєстровані як серйозні під час клінічних випробувань серед пацієнтів з МДС.

~Зміни настрою було зареєстровано як часті побічні реакції під час лікування МДС у клінічних випробуваннях фази III; проте вони не були розцінені як побічні реакції 3–4 ступеня тяжкості.

Алгоритм, застосований для включення побічних реакцій в інструкцію для медичного застосування: Усі побічні реакції, виявлені з використанням алгоритму дослідження фази III, що включені в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Для цих побічних реакцій було виконано додаткову перевірку частоти побічних реакцій, зареєстрованих за допомогою алгоритму дослідження фази II, і, якщо частота побічних реакцій у дослідженні фази II була вищою, ніж у дослідженні фази III, побічне явище включали в інструкцію для медичного застосування з частотою, з якою його спостерігали в дослідженні фази II.

[#] Алгоритм, застосований при МДС:

- Дослідження фази III за участі пацієнтів з МДС (подвійна сліпе у популяції для оцінки безпеки застосування препарату, різниця між групами леналідоміду 5/10 мг і плацебо за початковою схемою дозування, спостерігається щонайменше у 2 учасників).
 - o Усі побічні явища, які виникли на тлі лікування, у $\geq 5\%$ пацієнтів, які приймали леналідомід, і не менше ніж 2 % різниця в частоті між групами леналідоміду та плацебо.
 - o Усі побічні явища 3–4 ступеня, що виникли на тлі лікування в 1 % пацієнтів, які приймали леналідомід, і не менше ніж 1 % різниця в частоті між групами леналідоміду та плацебо.

- Усі серйозні побічні явища, що виникли на тлі лікування в 1 % пацієнтів, які приймали леналідомід, і не менше ніж 1 % різниця в частоті між групами леналідоміду та плацебо.
- Дослідження фази II за участі пацієнтів з МДС
 - Усі побічні явища, які виникли на тлі лікування в ≥ 5 % пацієнтів, які приймали леналідомід
 - Усі побічні явища 3–4 ступеня, що виникли на тлі лікування в 1 % пацієнтів, які приймали леналідомід.
 - Усі серйозні побічні явища, що виникли на тлі лікування в 1 % пацієнтів, які приймали леналідомід.

Таблиця 4. Побічні реакції, зареєстровані в клінічних випробуваннях серед пацієнтів з МКЛ, які отримували леналідомід

Клас системи органів / Переважний термін	Усі побічні реакції/Частота	Побічні реакції 3–4 ступеня/Частота
Інфекції та інвазії	<u>Дуже часто</u> Бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) [◊] , назофарингіт, пневмонія [◊] <u>Часто</u> Синусит	<u>Часто</u> Бактеріальні, вірусні та грибові інфекції (включно з опортуністичними інфекціями) [◊] , пневмонія [◊]
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами)	<u>Часто</u> Реакція транзитного погіршення клінічних проявів пухлини	<u>Часто</u> Реакція транзитного погіршення клінічних проявів пухлини, плоскоклітинний рак шкіри ^{^,◊} , базальноклітинний рак ^{^,◊}
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Дуже часто</u> Тромбоцитопенія [^] , нейтропенія ^{^,◊} , лейкопенія [◊] , анемія [◊] <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія ^{^,◊}	<u>Дуже часто</u> Тромбоцитопенія [^] , нейтропенія ^{^,◊} , анемія [◊] <u>Часто</u> Фебрильна нейтропенія ^{^,◊} , лейкопенія [◊]
Розлади метаболізму та харчування	<u>Дуже часто</u> Зниження апетиту, зниження маси тіла, гіпокаліємія <u>Часто</u> Зневоднення [◊]	<u>Часто</u> Зневоднення [◊] , гіпонатріємія, гіпокальціємія
З боку психіки	<u>Часто</u> Безсоння	
З боку нервової системи	<u>Часто</u> Дисгевзія, головний біль, периферична нейропатія	<u>Часто</u> Периферична сенсорна нейропатія, млявість
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	<u>Часто</u> Вертиго	
З боку серця		<u>Часто</u> Інфаркт міокарда (включно з гострим) ^{^,◊} , серцева недостатність
З боку судин	<u>Часто</u> Артеріальна гіпотензія [◊]	<u>Часто</u> Тромбоз глибоких вен [◊] , легенева емболія ^{^,◊} , артеріальна гіпотензія [◊]
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	<u>Дуже часто</u> Диспное [◊]	<u>Часто</u> Диспное [◊]

З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Дуже часто</u> Діарея [◊] , нудота [◊] , блювання [◊] , закреп <u>Часто</u> Біль у животі [◊]	<u>Часто</u> Діарея [◊] , біль у животі [◊] , закреп
З боку шкіри та підшкірної тканини	<u>Дуже часто</u> Висип (включно з алергічним дерматитом), свербіж <u>Часто</u> Нічна пітливість, сухість шкіри	<u>Часто</u> Висип
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> М'язові спазми, біль у спині <u>Часто</u> Артралгія, біль у кінцівках, м'язова слабкість [◊]	<u>Часто</u> Біль у спині, м'язова слабкість [◊] , артралгія, біль у кінцівках
З боку нирок та сечовивідної системи		<u>Часто</u> Ниркова недостатність [◊]
Загальні розлади та реакції у місці введення	<u>Дуже часто</u> Втома, астенія [◊] , периферичний набряк, синдром грипоподібного захворювання (включно з гарячкою [◊] , кашлем) <u>Часто</u> Озноб	<u>Часто</u> Гарячка [◊] , астенія [◊] , втома

[◊]Опис вибраних побічних реакцій див. у розділ «Побічні реакції».

[◊]Побічні реакції, зареєстровані як серйозні під час клінічних випробувань серед пацієнтів з МКЛ. Алгоритм, застосований для включення в інструкцію для медичного застосування побічних реакцій, які було зафіксовано серед пацієнтів з МКЛ:

- Дослідження фази II за участі пацієнтів з МКЛ
 - Усі побічні явища, що виникли на тлі лікування, у ≥ 5 % пацієнтів, які приймали леналідомід, і не менше ніж 2 % різниця в частоті між групою леналідоміду та контрольною групою.
 - Усі побічні явища 3–4 ступеня, що виникли на тлі лікування в ≥ 1 % пацієнтів, які приймали леналідомід, і не менше ніж 1 % різниця в частоті між групою леналідоміду та контрольною групою.
 - Усі серйозні побічні явища, що виникли на тлі лікування в ≥ 1 % пацієнтів, які приймали леналідомід, і не менше ніж 1 % різниця в частоті між групою леналідоміду та контрольною групою.
- Однорупове дослідження фази II за участі пацієнтів з МКЛ
 - Усі побічні явища, що виникли на тлі лікування в ≥ 5 % пацієнтів, які приймали леналідомід.
 - Усі побічні явища 3–4 ступеня, що виникли на тлі лікування у 2 або більше осіб
 - Усі серйозні побічні явища, що виникли на тлі лікування у 2 або більше осіб.

Заведена таблиця побічних реакцій, зареєстрованих під час застосування леналідоміду в складі комбінованої терапії при ФЛ

Дані нижченаведеної таблиці було одержано під час опорних досліджень (NHL-007 і NHL-008) застосування леналідоміду в комбінації з ритуксимабом пацієнтами з ФЛ.

Таблиця 5: Побічні реакції, зареєстровані в клінічних випробуваннях серед пацієнтів з ФЛ, які отримували леналідомід у комбінації з ритуксимабом

Клас системи органів / Переважний термін	Усі побічні реакції/Частота	Побічні реакції 3–4 ступеня/Частота
Інфекції та інвазії	<u>Дуже часто</u> Інфекції верхніх дихальних шляхів <u>Часто</u> Пневмонія [◊] , грип, бронхіт,	<u>Часто</u> Пневмонія [◊] , сепсис [◊] , легенева інфекція, бронхіт, гастроентерит, синусит, інфекція сечовивідних шляхів, целюліт [◊]

	синусит, інфекція сечовивідних шляхів	
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами)	<u>Дуже часто</u> Реакція транзитного погіршення клінічних проявів пухлини^ <u>Часто</u> Плоскоклітинний рак шкіри ^{0, ^, +}	<u>Часто</u> Базальноклітинний рак ^{^, 0}
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія ^{^, 0} , анемія ⁰ , тромбоцитопенія [^] , лейкопенія ^{**} , лімфопенія ^{***}	<u>Дуже часто</u> Нейтропенія ^{^, 0} <u>Часто</u> Анемія ⁰ , тромбоцитопенія [^] , фебрильна нейтропенія ⁰ , панцитопенія, лейкопенія ^{**} , лімфопенія ^{***}
Розлади метаболізму та харчування	<u>Дуже часто</u> Зниження апетиту, гіпокаліємія <u>Часто</u> Гіпофосфатемія, зневоднення	<u>Часто</u> Зневоднення, гіперкальціємія ⁰ , гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіперурикемія
З боку психіки	<u>Часто</u> Депресія, безсоння	
З боку нервової системи	<u>Дуже часто</u> Головний біль, запаморочення <u>Часто</u> Периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія	<u>Часто</u> Синкопе
З боку серця	<u>Нечасто</u> Аритмія ⁰	
З боку судин	<u>Часто</u> Артеріальна гіпотензія	<u>Часто</u> Легенева емболія ^{^, 0} , артеріальна гіпотензія
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	<u>Дуже часто</u> Диспное ⁰ , кашель, <u>Часто</u> Орофарингеальний біль, дисфонія	<u>Часто</u> Диспное ⁰
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Дуже часто</u> Біль у животі ⁰ , діарея, закреп, нудота, блювання, диспепсія <u>Часто</u> Біль у верхній частині живота, стоматит, сухість у роті	<u>Часто</u> Біль у животі ⁰ , діарея, закреп, стоматит
З боку шкіри та підшкірної тканини	<u>Дуже часто</u> Висип*, свербіж <u>Часто</u> Сухість шкіри, нічна пітливість, еритема	<u>Часто</u> Висип*, свербіж



З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Дуже часто</u> М'язові спазми, біль у спині, артралгія <u>Часто</u> Біль в кінцівках, м'язова слабкість, м'язово-скелетний біль, міалгія, біль у шиї	<u>Часто</u> М'язова слабкість, біль у шиї
З боку нирок та сечовивідної системи		<u>Часто</u> Гостре пошкодження нирки [°]
Загальні розлади та реакції у місці введення	<u>Дуже часто</u> Гарячка, втома, астения, периферичний набряк <u>Часто</u> Нездужання, озноб	<u>Часто</u> Втома, астения
Вплив на результати лабораторних аналізів	<u>Дуже часто</u> Підвищення рівня аланінамінотрансферази <u>Часто</u> Зниження маси тіла, підвищення рівня білірубину в крові	

[^]Опис вибраних побічних реакцій див. у розділ «Побічні реакції».

Алгоритм, застосований для включення в інструкцію для медичного застосування побічних реакцій, зафіксованих серед пацієнтів з ФЛ:

Контрольоване випробування фази III:

- Побічні реакції у дослідженні NHL-007: Усі побічні реакції, що виникли на тлі лікування в $\geq 5,0$ % учасників у групі комбінації леналідомід/ритуксимаб та щонайменше на 2,0 % більша частота в групі леналідоміду в порівнянні з контрольною групою — (популяція для оцінювання безпеки препарату).

- Побічні реакції 3–4 ступеня в дослідженні NHL-007: Усі побічні реакції 3–4 ступеня, що виникли на тлі лікування в не менше ніж 1,0 % учасників у групі комбінації леналідомід/ритуксимаб та щонайменше на 1,0 % більша частота в групі леналідоміду в порівнянні з контрольною групою — (популяція для оцінювання безпеки препарату)

- Серйозні побічні реакції у дослідженні NHL-007: Усі серйозні побічні реакції, що виникли на тлі лікування в не менше ніж 1,0 % учасників у групі комбінації леналідомід/ритуксимаб та щонайменше на 1,0 % більша частота в групі леналідоміду в порівнянні з контрольною групою — (популяція для оцінювання безпеки препарату)

Одногрупове випробування фази III за участі пацієнтів з ФЛ:

- Побічні реакції у дослідженні NHL-008: Усі побічні реакції, що виникли на тлі лікування в $\geq 5,0$ % учасників.
- Побічні реакції 3–4 ступеня в дослідженні NHL-008: Усі побічні реакції 3–4 ступеня, що виникли на тлі лікування у $\geq 1,0$ % учасників.
- Серйозні побічні реакції у дослідженні NHL-008: Усі серйозні побічні реакції, що виникли на тлі лікування у $\geq 1,0$ % учасників

[°] Побічні реакції, зареєстровані як серйозні під час клінічних випробувань серед пацієнтів з ФЛ.

⁺ Стосується лише серйозних побічних реакцій на лікарський засіб.

* Висип охоплює такі переважні терміни, як висип і макулопапульозний висип

** Лейкопенія охоплює такі переважні терміни, як лейкопенія та зменшення рівня лейкоцитів

*** Лімфопенія охоплює такі переважні терміни, як лімфопенія та зменшення рівня лімфоцитів

Заведена таблиця побічних реакцій, зареєстрованих в післяреєстраційний період

На додаток до вищезазначених побічних реакцій, виявлених в опорних клінічних випробуваннях, під час застосування леналідоміду в післяреєстраційний період було одержано дані, зазначені в нижченаведеній таблиці.

Таблиця 6. Побічні реакції, зареєстровані в післяреєстраційний період у пацієнтів, які отримували леналідомід

Клас системи органів / Переважаючий термін	Усі побічні реакції/Частота	Побічні реакції 3–4 ступеня/Частота
Інфекції та інвазії	<u>Невідомо</u> Вірусні інфекції, включно з оперізувальним герпесом і реактивацією вірусу гепатиту В	<u>Невідомо</u> Вірусні інфекції, включно з оперізувальним герпесом і реактивацією вірусу гепатиту В
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включно з кістами та поліпами)		<u>Рідко</u> Синдром лізису пухлин
З боку крові та лімфатичної системи	<u>Невідомо</u> Набута гемофілія	
З боку імунної системи	<u>Рідко</u> Анафілактична реакція^ <u>Невідомо</u> Відторгнення трансплантованих солідних органів	<u>Рідко</u> Анафілактична реакція^
З боку ендокринної системи	<u>Часто</u> Гіпертиреоз	
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	<u>Нечасто</u> Легенева гіпертензія	<u>Рідко</u> Легенева гіпертензія <u>Невідомо</u> Інтерстиціальний пневмоніт
З боку шлунково- кишкового тракту		<u>Невідомо</u> Панкреатит, перфорація шлунково- кишкового тракту (включно з перфораціями дивертикула, кишечника та товстої кишки)^
Гепатобіліарні розлади	<u>Невідомо</u> Гостра печінкова недостатність^, токсичний гепатит^, цитолітичний гепатит^, холестатичний гепатит^, змішаний цитолітичний/холестатичний гепатит^	<u>Невідомо</u> Гостра печінкова недостатність^, токсичний гепатит^
З боку шкіри та підшкірної тканини		<u>Нечасто</u> Ангіоневротичний набряк <u>Рідко</u> Синдром Стівенса-Джонсона^, токсичний епідермальний некроліз^ <u>Невідомо</u> Лейкоцитокластичний васкуліт, синдром медикаментозних реакцій з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)^

^ Опис вибраних побічних реакцій див. у розділі «Побічні реакції»

Опис вибраних побічних реакцій

Тератогенність

Леналідомід — це структурний аналог талідоміду. Відомо, що застосування вагітними жінками талідоміду, що має виражену тератогенну дію, спричиняє тяжкі порушення внутрішніх органів плода,

які можуть загрожувати життю дитини. Експериментальні дослідження леналідоміду на мавпах показали результати, подібні до тих, які було одержано раніше під час застосування в цих тварин талідоміду (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). У разі застосування леналідоміду в період вагітності очікується тератогенна дія леналідоміду у людей.

Нейтропенія та тромбоцитопенія

УДММ: пацієнти, яким проведено ТАСК та які отримують підтримувальну терапію леналідомідом

У порівнянні з плацебо застосування підтримувальної терапії леналідомідом після ТАСК пов'язане з вищою частотою виникнення нейтропенії 4 ступеня (32,1 % проти 26,7 % [16,1 % проти 1,8 % після початку підтримувальної терапії] у дослідженні CALGB 100104 та 16,4 % проти 0,7 % у дослідженні IFM 2005-02, відповідно). Побічні явища нейтропенії, які виникли на тлі лікування та призводили до припинення застосування леналідоміду, зареєстровані відповідно у 2,2 % пацієнтів у дослідженні CALGB 100104 та 2,4 % пацієнтів у дослідженні IFM 2005-02. В обох дослідженнях фебрильну нейтропенію 4 ступеня реєстрували з однаковою частотою в групах, де приймали підтримувальну терапію леналідомідом у порівнянні з групами плацебо (0,4 % проти 0,5 % [0,4 % проти 0,5 % після початку підтримувальної терапії] у дослідженні CALGB 100104 і 0,3 % проти 0 % у дослідженні IFM 2005-02, відповідно).

У порівнянні з плацебо застосування підтримувальної терапії леналідомідом після ТАСК пов'язане з вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3–4 ступеня (37,5 % проти 30,3 % [17,9 % проти 4,1 % після початку підтримувальної терапії] у CALGB 100104 і 13,0 % проти 2,9 % в IFM 2005-02, відповідно).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та отримують леналідомід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном

У дослідженні SWOG S0777 у групі комбінації RVd частота виникнення нейтропенії 4 ступеня була нижчою, ніж у групі порівняння Rd (2,7 % проти 5,9 %). У порівнянні з групою Rd в групі RVd спостерігали вищу частоту фебрильної нейтропенії 4 ступеня (0,0 % проти 0,4 %).

Частота тромбоцитопенії 3–4 ступеня була вищою в групі RVd, ніж у групі порівняння Rd (17,2 % проти 9,4 %).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та отримують леналідомід у комбінації з дексаметазоном

Застосування комбінації леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з УДММ пов'язане з нижчою частотою нейтропенії 4 ступеня (8,5 % при застосуванні схеми Rd і Rd18 у порівнянні зі схемою MPT (15 %). Фебрильну нейтропенію 4 ступеня реєстрували нечасто (0,6 % при застосуванні схем Rd і Rd18 в порівнянні з 0,7 % в групі MPT).

Застосування комбінації леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з вперше діагностованою множинною мієломою пов'язано з нижчою частотою тромбоцитопенії 3–4 ступеня (8,1 % при застосуванні схем Rd та Rd18) в порівнянні з МПТ (11,1 %).

УДММ: пацієнти, які не підлягають трансплантації та отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном

Застосування комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у пацієнтів з УДММ пов'язане з вищою частотою виникнення нейтропенії 4 ступеня (34,1 % при застосуванні схем MPR+R/MPR+p) в порівнянні зі схемою MPr+p (7,8 %). Спостерігали вищу частоту фебрильної нейтропенії 4 ступеня (1,7 % при застосуванні схем MPR+R/MPR+p в порівнянні з 0,0 % при застосуванні схеми MPr+p).

Застосування комбінації леналідоміду з мелфаланом і преднізоном у пацієнтів з УДММ пов'язане з вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3–4 ступеня (40,4 % при застосуванні схем MPR+R/MPR+p) в порівнянні зі схемою MPr+p (13,7 %).

ММ: пацієнти, які отримали принаймні одну лінію терапії

Застосування комбінації леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з ММ пов'язане з вищою частотою виникнення нейтропенії 4 ступеня (5,1 % серед пацієнтів, які застосовують комбінацію леналідомід/дексаметазон у порівнянні з 0,6 % серед пацієнтів, які отримують комбінацію плацебо/дексаметазон). Епізоди фебрильної нейтропенії 4 ступеня реєстрували нечасто (0,6 % серед пацієнтів, які застосовують комбінацію леналідомід/дексаметазон у порівнянні з 0,0 % серед пацієнтів, які отримують комбінацію плацебо/дексаметазон).

Застосування комбінації леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з ММ пов'язане з вищою частотою виникнення тромбоцитопенії 3–4 ступеня (відповідно 9,9 % і 1,4 % серед пацієнтів, що застосовують комбінацію леналідомід/дексаметазон у порівнянні з 2,3 % і 0,0 % серед пацієнтів, які отримують комбінацію плацебо/дексаметазон).

Пацієнти з МДС

У пацієнтів з МДС застосування леналідоміду пов'язане з вищою частотою нейтропенії 3–4 ступеня (у дослідженні фази III випадки нейтропенії 3–4 ступеня було зареєстровано в 74,6 % серед пацієнтів, що приймали леналідомід, у порівнянні з 14,9 % пацієнтів, які отримували плацебо). Епізоди фебрильної нейтропенії 3–4 ступеня відзначали у 2,2 % пацієнтів, що приймали леналідомід, у порівнянні з 0,0 % пацієнтів, які отримували плацебо. Застосування леналідоміду пов'язано з вищою частотою тромбоцитопенії 3–4 ступеня (37 % серед пацієнтів, що приймають леналідомід, у порівнянні з 1,5 % серед пацієнтів, які отримують плацебо).

Пацієнти з МКЛ

У пацієнтів з МКЛ застосування леналідоміду пов'язане з вищою частотою нейтропенії 3–4 ступеня (у дослідженні фази II випадки нейтропенії 3–4 ступеня було зареєстровано в 43,7 % пацієнтів, які отримували леналідомід, у порівнянні з 33,7 % серед пацієнтів у контрольній групі). Епізоди фебрильної нейтропенії 3–4 ступеня спостерігали в 6,0 % пацієнтів, що приймали леналідомід, у порівнянні з 2,4 % пацієнтів контрольної групи.

Пацієнти з ФЛ

Застосування комбінації леналідоміду з ритуксимабом при ФЛ пов'язане з вищою частотою нейтропенії 3–4 ступеня (50,7 % серед пацієнтів, що отримували комбінацію леналідомід/ритуксимаб, в порівнянні з 12,2 % серед пацієнтів, які приймали плацебо/ритуксимаб). Усі випадки нейтропенії 3–4 ступеня були оборотними шляхом тимчасового переривання лікування, зменшення дози та/або підтримувальної терапії за допомогою факторів росту. Крім того, фебрильну нейтропенію реєстрували нечасто (2,7 % серед пацієнтів, що приймали комбінацію леналідомід/ритуксимаб, в порівнянні з 0,7 % серед пацієнтів, які отримували комбінацію плацебо/ритуксимаб).

Застосування леналідоміду в комбінації з ритуксимабом також пов'язане з вищою частотою тромбоцитопенії 3–4 ступеня (1,4 % серед пацієнтів, які отримували леналідомід/ритуксимаб, в порівнянні з 0 % серед пацієнтів, що приймали комбінацію плацебо/ритуксимаб).

Венозна тромбоемболія

Підвищений ризик розвитку тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) пов'язаний із застосуванням леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з ММ та меншою мірою в пацієнтів, які отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом і преднізоном, або в пацієнтів з ММ, МДС та МКЛ, які приймають леналідомід як монотерапію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє застосування стимуляторів еритропоезу або наявність в анамнезі ТГВ також може підвищувати ризик розвитку тромбозів у таких пацієнтів.

Інфаркт міокарда

Інфаркт міокарда було зареєстровано в пацієнтів, які приймали леналідомід, зокрема в тих, у яких були наявні чинники ризику.

Геморагічні розлади

Геморагічні розлади перелічено за декількома класами системи органів: з боку крові та лімфатичної системи, з боку нервової системи (внутрішньочерепний крововилив); з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння (носова кровотеча); з боку шлунково-кишкового тракту (кровоточивість ясен, гемороїдальна кровотеча, ректальна кровотеча); з боку нирок та сечовивідної системи (гематурія); травми, отруєння та процедурні ускладнення (контузії); з боку судин (екхімози).

Алергічні реакції та тяжкі шкірні реакції

У пацієнтів, що застосовували леналідомід, було зафіксовано випадки алергічних реакцій, включно з ангіоневротичним набряком, анафілактичною реакцією та тяжкими шкірними реакціями, включно з ССД, ТЕН і DRESS. У науковій літературі є повідомлення про можливу перехресну реакцію між леналідомідом і талідомідом. Леналідомід не можна призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були

тяжкі шкірні реакції на тлі застосування талідоміду (див. розділ «Особливості застосування»).

Друге первинне злоякісне новоутворення

У клінічних дослідженнях пацієнтів, які раніше отримували при лікуванні мієломи леналідомід із дексаметазоном, у порівнянні з контрольною групою, друге первинне злоякісне новоутворення було, головним чином, базальноклітинним або плоскоклітинним раком шкіри.

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ)

Множинна мієлома

Випадки ГМЛ відзначали в клінічних випробуваннях за участі пацієнтів з УДММ, які отримували терапію леналідомідом у комбінації з мелфаланом, або відразу ж після прийому ВДМ/ТАСК (див. розділ «Особливості застосування»). Таке підвищення не спостерігали в клінічних випробуваннях препарату в пацієнтів із УДММ, які отримували леналідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону, в порівнянні з застосуванням талідоміду в комбінації з мелфаланом та преднізолоном.

Мієлодиспластичні синдроми

Вихідні показники, включно зі комплексною цитогенетикою та мутацією TP53, пов'язані з прогресуванням до гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) в осіб, які залежать від переливання крові та мають генетичну аномалію Del (5q) (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з ізольованою аномалією Del (5q) розрахунковий 2-річний кумулятивний ризик прогресування до ГМЛ становив 13,8 % у порівнянні з 17,3 % у пацієнтів з делецією (5q) та однією додатковою цитогенетичною аномалією та 38,6 % у пацієнтів зі складним каріотипом.

У ретроспективному аналізі клінічного випробування леналідоміду при МДС розрахункова 2-річна частота прогресування до ГМЛ становила 27,5 % серед пацієнтів з позитивним результатом ІГХ дослідження експресії білка p53 та 3,6 % у пацієнтів з негативним ІГХ-p53 ($p=0,0038$). У пацієнтів з позитивним ІГХ-p53 спостерігали нижчий показник прогресування до ГМЛ серед пацієнтів, які досягали відповіді відсутності потреби у трансфузіях (11,1 %) у порівнянні з тими, хто не досягав такої відповіді (34,8 %).

Порушення функції печінки

В післяреєстраційний період було зареєстровано такі побічні реакції (частота невідома): гостра печінкова недостатність та холестаз (обидві — потенційно летальні), токсичний гепатит, цитолітичний гепатит, змішаний цитолітичний/холестатичний гепатит.

Рабдоміоліз

У рідкісних випадках реєстрували рабдоміоліз; у деяких з них, коли леналідомід застосовували зі статинами.

Розлади з боку щитоподібної залози

Були зареєстровано випадки гіпотиреозу та гіпертиреозу (див. розділ «Особливості застосування», Розлади з боку щитоподібної залози).

Реакція транзитрного погіршення клінічних проявів пухлини та синдром лізису пухлини (СЛП)

У дослідженні MCL-002 приблизно у 10 % пацієнтів, яких лікували леналідомідом, виявляли реакцію транзитрного погіршення клінічних проявів пухлини в порівнянні з 0 % у контрольній групі. Більшість випадків сталися під час першого циклу терапії; усі з них було оцінено як пов'язані з лікуванням, більшість випадків були 1–2 ступеня. Пацієнти з високим ММП на момент постановки діагнозу або масивним ураженням (принаймні одна пухлина ≥ 7 см у найдовшому діаметрі) на початку лікування можуть мати ризик такої побічної реакції. У дослідженні MCL-002 СЛП було зареєстровано в одного пацієнта в кожній з двох груп лікування. У додатковому дослідженні MCL-001 приблизно в 10 % учасників виникала Реакція транзитрного погіршення клінічних проявів пухлини; всі випадки були 1–2 ступеня, і всі були оцінені як пов'язані з лікуванням. Більшість явищ виникло під час першого циклу терапії. У дослідженні MCL-001 не було зареєстровано випадків СЛП (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні NHL-007 реакцію транзитрного погіршення клінічних проявів пухлини було зареєстровано у 19/146 (13,0 %) пацієнтів у групі комбінації леналідомід/ритуксимаб у порівнянні з 1/148 (0,7 %) пацієнтів у групі плацебо/ритуксимаб. Більшість випадків реакції транзитрного погіршення клінічних проявів пухлини (18 з 19), зареєстрованих у групі комбінації леналідомід/ритуксимаб, виникли під час перших двох циклів терапії. В одного пацієнта з ФЛ у групі

комбінації леналідомід/ритуксимаб було зареєстровано випадок реакції транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини 3 ступеня; в групі плацебо/ритуксимаб не відзначали цієї побічної реакції. У дослідженні NHL-008 у 7/177 (4,0 %) пацієнтів з ФЛ спостерігали реакцію транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини; (3 випадки 1 ступеня, 4 — 2 ступеня тяжкості); 1 випадок було визнано серйозним. У дослідженні NHL-007 СЛП було зареєстровано у 2 пацієнтів з ФЛ (1,4 %) в групі комбінації леналідомід/ритуксимаб і в жодного пацієнта з ФЛ в групі плацебо/ритуксимаб, як і не було зареєстровано випадків 3–4 ступеня. У дослідженні NHL-008 СЛП виник в 1 пацієнта з ФЛ (0,6 %). Цю одиничну подію було визнано серйозною побічною реакцією 3 ступеня. У дослідженні NHL-007 жодному пацієнтові не довелося припиняти терапію комбінацією леналідомід/ритуксимаб через реакцію транзиторного погіршення клінічних проявів пухлини або СЛП.

З боку шлунково-кишкового тракту

Під час лікування леналідомідом реєстрували випадки перфорації шлунково-кишкового тракту. Перфорації шлунково-кишкового тракту можуть призвести до септичних ускладнень і мати летальний наслідок.

Звіт про очікувані побічні реакції

Звітність про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції слід подавати відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні особливі умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 капсул твердих у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/ KRKA, d.d., Novo mesto.

КРКА-Фарма д.о.о./ KRKA-FARMA d.o.o.

ТАД Фарма ГмбХ/ TAD Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

В. Холєвца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія/ V.Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croatia.

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/ Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.

Дата останнього перегляду.

07.02.2025

Текст узгоджений
14.09.2024
ЖУ