

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Миелодест, 1 мг, капсулы

Миелодест, 2 мг, капсулы

Миелодест, 3 мг, капсулы

Миелодест, 4 мг, капсулы

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: помалидомид.

Миелодест, 1 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 1 мг помалидомида.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (см. раздел 4.4).

Миелодест, 2 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2 мг помалидомида.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (см. раздел 4.4).

Миелодест, 3 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 3 мг помалидомида.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол, краситель тартразин пищевой (E102) (см. раздел 4.4).

Миелодест, 4 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 4 мг помалидомида.

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: мальтитол (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы

Миелодест, 1 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №3, корпус капсулы желтого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета.

Содержимое капсул – порошок желтого цвета.

Миелодест, 2 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №3, корпус капсулы оранжевого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета.

Содержимое капсул – порошок желтого цвета.

Миелодест, 3 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №2, корпус капсулы зеленого цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета.

Содержимое капсул – порошок желтого цвета.

Миелодест, 4 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы №1, корпус капсулы голубого с зеленоватым оттенком цвета, крышечка капсулы темно-синего цвета.

Содержимое капсул – порошок желтого цвета.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Миелодест в комбинации с дексаметазоном показан к применению у взрослых для лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Лечение препаратом необходимо начинать и проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении множественной миеломы.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза помалидомида составляет 4 мг внутрь раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов.

Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла.

Режим дозирования сохраняется или изменяется в зависимости от клинических и лабораторных данных. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

*Изменение дозы помалидомида или прерывание лечения*

Инструкции по прерыванию лечения или изменению дозы помалидомида в связи с нежелательными реакциями представлены в таблице ниже:

*Инструкция по изменению дозы помалидомида*

| Токсичность                                                                                                                                                        | Изменение дозы                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Нейтропения*</u><br><br>АКН** < $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или фебрильная нейтропения (температура $\geq 38,5^\circ\text{C}$ и АКН < $1 \times 10^9/\text{л}$ ) | Прервать лечение помалидомидом, не дожидаясь окончания цикла. Ежеженедельно выполнять ОАК***. |
| АКН восстановилось до значений $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                       | Возобновить лечение помалидомидом в дозе 3 мг в день.                                         |
| Для каждого последующего снижения < $0,5 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                     | Прервать лечение помалидомидом.                                                               |
| АКН восстановилось до значений $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                       | Возобновить лечение помалидомидом в дозе на 1 мг ниже предыдущей.                             |
| <u>Тромбоцитопения</u><br><br>Количество тромбоцитов < $25 \times 10^9/\text{л}$                                                                                   | Прервать лечение помалидомидом, не дожидаясь окончания цикла. Ежеженедельно выполнять ОАК***. |
| Количество тромбоцитов восстановилось до значений $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$                                                                                   | Возобновить лечение помалидомидом в дозе 3 мг в день.                                         |
| Для каждого последующего снижения < $25 \times 10^9/\text{л}$                                                                                                      | Прервать лечение помалидомидом.                                                               |
| Количество тромбоцитов восстановилось до значений $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$                                                                                   | Возобновить лечение помалидомидом в дозе на 1 мг ниже предыдущей.                             |
| <u>Сыпь</u><br><br>Сыпь 2-3 степени тяжести                                                                                                                        | Рассмотреть прерывание или прекращение лечение помалидомидом.                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сыпь 4 степени тяжести или буллезные нарушения (в том числе ангионевротический отек, анафилактическая реакция, эксфолиативные или буллезные высыпания или подозрение на синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) или лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)) | Прекратить лечение помалидомидом (см. раздел 4.4).                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Прочее</u><br>Другие нежелательные явления $\geq 3$ степени тяжести, обусловленные приемом помалидомида                                                                                                                                                                                                                  | Прервать лечение помалидомидом, не дожидаясь окончания цикла. Возобновить лечение в следующем цикле в дозе на один уровень ниже предыдущей дозы (при условии разрешения или снижения тяжести нежелательного явления до $\leq 2$ степени тяжести до возобновления лечения). |

\*При нейтропении врач должен рассмотреть возможность применения препаратов фактора роста;

\*\*АКН — абсолютное количество нейтрофилов;

\*\*\*ОАК — общий анализ крови.

Для начала нового цикла лечения помалидомидом количество нейтрофилов должно быть  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ .

При одновременном приеме сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацина, эноксацина, флувоксамина) дозу помалидомида необходимо снизить на 50 %.

#### Инструкция по изменению дозы дексаметазона

| Токсичность           | Изменение дозы дексаметазона                                                                                                                    |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диспепсия 1-2 степени | Поддерживать дозу и применять блокаторы гистамина ( $H_2$ ) или аналогичные средства.<br>Снизить дозу на один уровень при сохранении симптомов. |

|                                                                             |                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Диспепсия $\geq 3$ степени                                                  | Прервать лечение до ослабления симптомов.<br>Добавить блокаторы гистамина ( $H_2$ ) или аналогичные средства и снизить дозу на один уровень при возобновлении лечения. |
| Отек $\geq 3$ степени                                                       | Применять диуретики по необходимости и снизить дозу на один уровень.                                                                                                   |
| Спутанность сознания и изменения настроения $\geq 2$ степени                | Прервать лечение до разрешения симптомов.<br>При возобновлении лечения снизить дозу на один уровень.                                                                   |
| Мышечная слабость $\geq 2$ степени                                          | Прервать лечение, пока показатель мышечной слабости не станет $\leq 1$ степени.<br>При возобновлении лечения снизить дозу на один уровень.                             |
| Гипергликемия $\geq 3$ степени                                              | Снизить дозу на один уровень. Применять инсулин или пероральные гипогликемические средства по необходимости.                                                           |
| Острый панкреатит                                                           | Прекратить лечение дексаметазоном.                                                                                                                                     |
| Другие нежелательные реакции $\geq 3$ степени, обусловленные дексаметазоном | Прервать лечение дексаметазоном, пока тяжесть нежелательной реакции не станет $\leq 2$ степени.<br>Возобновить лечение, снизив дозу на один уровень.                   |

*Снижение дозы дексаметазона:*

| Уровень дозы    | Пациенты $\leq 75$ лет<br>(дни 1, 8, 15 и 22 повторных<br>28-дневных циклов) | Пациенты $> 75$ лет<br>(дни 1, 8, 15 и 22 повторных<br>28-дневных циклов) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Начальная доза  | 40 мг                                                                        | 20 мг                                                                     |
| Уровень дозы -1 | 20 мг                                                                        | 12 мг                                                                     |
| Уровень дозы -2 | 10 мг                                                                        | 8 мг                                                                      |

Лечение дексаметазоном следует отменить при непереносимости дозы 10 мг (пациенты  $\leq 75$  лет) или 8 мг (пациенты  $> 75$  лет).

Если токсические явления сохраняются более 14 дней, дозу дексаметазона следует снизить на один уровень.

*Пропуск дозы*

Если пациент забыл принять помалидомид в какой-либо день, то на следующий день он должен принять обычную дозу в соответствии с назначением. Пациент не должен изменять дозу препарата для восполнения пропущенной накануне дозы.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты*

Изменение дозы помалидомида не требуется. Для пациентов в возрасте > 75 лет начальная доза дексаметазона составляет 20 мг 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла лечения.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентов, у которых значения общего сывороточного билирубина превышали > 1,5 x ВГН (верхняя граница нормы), не включали в клинические исследования. Нарушение функций печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику помалидомида (см. раздел 5.2). Не требуется изменения начальной дозы помалидомида у пациентов с печеночной недостаточностью, определенной по Чайлд-Пью. Тем не менее, пациентов с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций. При необходимости следует уменьшить дозу или прервать прием помалидомида.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Не требуется изменения дозы помалидомида у пациентов с почечной недостаточностью. В дни гемодиализа помалидомид следует принимать после выполнения процедуры.

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Помалидомид у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

#### Способ применения

Препарат применяют внутрь. Твердые капсулы препарата Миелодест следует принимать внутрь каждый день в одно и то же время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы препарата Миелодест следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи.

*Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или работе с ним*  
Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к помалидомиду или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6).

- Для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия Программы предохранения от беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Для мужчин: невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции (см. раздел 4.4).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Лечение препаратом Миелодест необходимо начинать и проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта.

##### Программа предохранения от беременности

Неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться на всех пациентов, если достоверно не доказано отсутствие у них детородного потенциала.

##### Для женщин без детородного потенциала:

Женщина-пациент или женщина, сексуальный партнер мужчины-пациента, НЕ считаются способными к деторождению при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов:

- возраст  $\geq 50$  лет и длительность естественной аменореи  $\geq 1$  года (аменорея вследствие противоопухолевой терапии или в период грудного вскармливания не исключает наличие детородного потенциала);
- ранняя недостаточность яичников, подтвержденная врачом-гинекологом;
- двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе;
- генотип XY, синдром Тернера, анатомический дефект матки.

##### Консультирование

Применение помалидомида у женщин с сохраненным детородным потенциалом противопоказано в случае, если неверно одно из следующих утверждений:

##### **Женщина должна**

- понимать возможность тератогенного действия помалидомида на плод;
- понимать необходимость постоянного использования эффективных методов контрацепции в течение как минимум 4 недель до начала лечения, во время лечения и как минимум 4 недель после окончания лечения помалидомидом;
- даже в случае аменореи соблюдать все правила эффективной контрацепции;
- быть способной к соблюдению всех правил эффективной контрацепции;
- знать и понимать возможные последствия в случае наступления беременности на фоне приема помалидомида, а также необходимость срочного обращения за консультацией при подозрении на наступившую беременность;

- понимать необходимость неотложного начала приема помалидомида после получения отрицательных результатов теста на беременность;
- осознавать необходимость проведения теста на беременность и выполнять его каждые 4 недели за исключением женщин с подтвержденной хирургической стерилизацией;
- подтвердить, что понимает риск и необходимые меры предосторожности, связанные с приемом помалидомида.

**Врач** должен убедиться, что женщина с сохраненным детородным потенциалом

- соответствует всем условиям Программы предупреждения беременности, включая адекватный уровень понимания ее требований;
- согласна с вышеперечисленными условиями.

#### Применение у мужчин

Данные изучения фармакокинетики помалидомида у мужчин-добровольцев свидетельствуют о том, что помалидомид может содержаться в семенной жидкости пациента во время лечения. В качестве меры предосторожности и принимая во внимание особые группы пациентов с потенциально увеличенным временем выведения, например, с печеночной недостаточностью, все мужчины, принимающие помалидомид, должны соблюдать следующие условия:

**Мужчина** должен

- понимать возможный риск тератогенного действия помалидомида при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным детородным потенциалом;
- понимать необходимость использования презервативов при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным детородным потенциалом, не использующей надежные методы контрацепции, в период лечения, перерыва в лечении и в течение 7 дней после приостановки и/или завершения лечения. Эта рекомендация относится и к мужчинам после вазэктомии, которые также должны использовать презерватив при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным детородным потенциалом, поскольку и в отсутствии сперматозоидов его семенная жидкость может содержать помалидомид;
- понимать, что, если его партнерша забеременела во время его лечения помалидомидом или в течение 7 дней после прекращения терапии помалидомидом, он должен сразу же проинформировать об этом своего лечащего врача, а его партнерше рекомендуется обратиться к врачу-тератологу для обследования и консультации.

### Правила контрацепции

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать один из высокоэффективных методов контрацепции в течение как минимум 4 недель до начала лечения, во время лечения и в течение как минимум 4 недель после окончания лечения помалидомидом даже в случае перерыва в лечении. Исключение составляют пациентки, которые на протяжении длительного времени полностью воздерживаются от сексуальных отношений, что подтверждается ежемесячно. Если пациентке не подобран эффективный метод контрацепции, ее необходимо направить к гинекологу для подбора метода контрацепции и начала его применения.

К примерам высокоэффективных методов контрацепции относят:

- подкожные гормональные импланты;
- внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел;
- депо-препараты медроксипрогестерон ацетата;
- перевязку маточных труб;
- сексуальные отношения с партнером, перенесшим вазэктомию; вазэктомия подтверждается двумя отрицательными анализами семенной жидкости;
- прогестерон-содержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например, дезогестрел).

Прием комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендован больным множественной миеломой в связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений на фоне лечения помалидомидом и дексаметазоном (см. раздел 4.5). Если пациентка использует комбинированные пероральные контрацептивы, ее следует перевести на один из эффективных методов контрацепции, перечисленных выше. Повышенный риск развития тромбоэмболии сохраняется в течение 4-6 недель после прекращения приема комбинированных противозачаточных средств. Эффективность гормональных противозачаточных препаратов может быть снижена при одновременном назначении дексаметазона (см. раздел 4.5).

Подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, связаны с повышенным риском инфекционных осложнений в момент их установки и с нерегулярными влагалищными кровотечениями. Пациенткам с нейтропенией, использующим эти способы контрацепции, следует профилактически назначать антибиотики.

Использование внутриматочных систем, выделяющих медь, как правило, не рекомендуется в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений в момент имплантации и

повышенной кровопотери во время менструации, которая может усилить выраженность нейтропении или тромбоцитопении.

#### Тесты на беременность

В соответствии с принятой практикой, тесты на беременность с минимальной чувствительностью 25 мМЕ/мл должны проводиться под контролем врача всеми женщинами с сохраненным детородным потенциалом, включая тех, которые полностью и длительно воздерживаются от сексуальных отношений.

Согласно рекомендациям, проведение теста на беременность, назначение и выдача препарата должны проводиться в один и тот же день. Женщина с сохраненным детородным потенциалом должна получить помалидомид не позднее 7 дней после назначения лечения.

#### *До начала лечения*

После того как пациентка использовала эффективный метод контрацепции в течение 4 или более недель, тест выполняется под контролем лечащего врача в день назначения помалидомида или за 3 дня до визита к лечащему врачу. Тест должен подтвердить отсутствие у пациентки беременности на момент начала приема помалидомида.

#### *Во время и после лечения*

Тест на беременность под наблюдением врача следует повторять как минимум каждые 4 недели, включая как минимум 4 недели после окончания лечения, за исключением женщин с подтвержденной хирургической стерилизацией. Тесты выполняются в день визита или в течение 3 дней перед визитом к лечащему врачу.

#### Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны передавать препарат другим лицам. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение.

Пациентам не разрешается быть донорами крови, семени или спермы на протяжении всего времени лечения (включая перерывы в лечении) и в течение 7 дней после завершения приема помалидомида.

#### Обучающие материалы, ограничения в назначении и выдаче препарата

Чтобы помочь пациентам избежать воздействия помалидомида на плод, владелец регистрационного удостоверения предоставит медицинскому персоналу обучающие материалы по мерам предосторожности в отношении вероятной тератогенности помалидомида, способам контрацепции перед началом терапии и руководство по проведению необходимых тестов на беременность. Врач должен информировать пациента о возможном тератогенном риске помалидомида и строгих мерах по предупреждению беременности в соответствии с Программой предохранения от беременности, и обеспечить пациента обучающей брошюрой, карточкой пациента и/или эквивалентным инструментом

в соответствии с национальной системой карточек пациентов. Контролируемая система распределения включает использование карточек пациентов и/или эквивалентного инструмента для контроля назначений и/или выдачи препарата. Проведение теста на беременность, назначение и выдачу препарата рекомендуется проводить в один день. Выдача помалидомида женщинам с сохраненным детородным потенциалом должна происходить не позже 7 дней после назначения терапии и получения отрицательного результата теста на беременность, выполненного под наблюдением врача.

Выдача препарата женщинам с сохраненным детородным потенциалом должна производиться не более чем на 4 недели лечения в соответствии с показаниями и схемами применения (см. раздел 4.2), всем остальным категориям пациентов – не более чем на 12 недель.

#### Гематологические осложнения

У пациентов с рецидивирующей/резистентной множественной миеломой в группе нежелательных явлений 3 или 4 степени тяжести наиболее часто регистрируется нейтропения; следующие по частоте – анемия и тромбоцитопения. У пациентов необходимо мониторировать нежелательные гематологические реакции, особенно нейтропению. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать о повышении температуры. Врачи должны наблюдать за пациентами в отношении симптомов повышенной кровоточивости, включая носовые кровотечения, особенно при сопутствующей терапии препаратами, повышающими риск кровотечений (см. раздел 4.8). Полный анализ крови необходимо выполнить до начала лечения, затем еженедельно — в течение первых 8 недель, далее — раз в месяц. Может потребоваться изменение дозы помалидомида (см. раздел 4.2), применение кровезаменителей и/или препаратов фактора роста.

#### Тромбоэмболические осложнения

У пациентов при лечении помалидомидом в комбинации с дексаметазоном развивались венозные тромбоэмболические нарушения (в основном тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА) и артериальные тромботические нарушения (инфаркт миокарда и инсульт). Пациенты с наличием факторов риска тромбоэмболии, включая предшествующие тромбозы, должны находиться под тщательным наблюдением. Необходимо предпринять все возможные меры для минимизации факторов риска (например, курение, гипертензия, гиперлипидемия). Пациенты и врачи должны следить за признаками и симптомами тромбоэмболий. Пациентов необходимо предупредить, что им следует обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов, как одышка, боли в груди, отеки рук и ног. При отсутствии противопоказаний рекомендуется

лечение антикоагулянтами (такими как ацетилсалициловая кислота, варфарин, гепарин или клопидогрель), особенно у пациентов с дополнительными факторами риска тромбоза.

Решение о проведении профилактических мероприятий принимается после тщательной оценки факторов риска у каждого пациента. В клинических исследованиях пациенты профилактически получали ацетилсалициловую кислоту или другую противотромботическую терапию. Применение эритропоэтических средств сопровождается риском тромботических осложнений, включая тромбоэмболии. Следовательно, эритропоэтические препараты, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоэмболий, должны применяться с осторожностью.

#### Заболевания щитовидной железы

Сообщалось о случаях гипотиреоза. Перед началом лечения необходимо проводить контроль сопутствующих заболеваний, способных влиять на функцию щитовидной железы. Рекомендуется проводить оценку функции щитовидной железы перед началом лечения и регулярный контроль функции щитовидной железы во время лечения.

#### Периферическая нейропатия

Пациентов с периферической нейропатией  $\geq 2$  степени тяжести не включали в клинические исследования помалидомида. При решении вопроса о назначении лечения помалидомидом таким пациентам нужно проявлять осторожность.

#### Выраженное нарушение функции сердца

Пациентов с выраженными нарушениями функции сердца (застойная сердечная недостаточность [Класс III или IV по NYHA]; инфаркт миокарда в течение 12 месяцев до начала исследования; нестабильная или плохо контролируемая стенокардия) не включали в клинические исследования помалидомида. Осложнения в виде сердечной недостаточности, включая застойную сердечную недостаточность и отек легких (см. раздел 4.8) отмечали, в основном, у пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью или факторами риска заболеваний сердца. При решении вопроса о назначении лечения помалидомидом таким пациентам нужно проявлять осторожность, включая регулярные осмотры для выявления симптомов сердечной недостаточности.

#### Синдром лизиса опухоли

Наибольший риск синдрома лизиса опухоли имеется у пациентов с большой опухолевой нагрузкой на момент начала лечения. За этими пациентами должно быть организовано тщательное наблюдение с применением соответствующих профилактических мер.

#### Первичные опухоли другой локализации

Образование первичных злокачественных опухолей другой локализации, таких как немеланоцитарный рак кожи, зарегистрировано у пациентов, получавших помалидомид

(см. раздел 4.8). Врач должен тщательно обследовать пациентов до и во время лечения с помощью стандартных методов скрининга новообразований для выявления первичной опухоли другой локализации, и, при необходимости, назначить соответствующее лечение.

#### Аллергические реакции и тяжелые кожные реакции

На фоне применения помалидомида были зарегистрированы ангионевротический отек, анафилактическая реакция и тяжелые кожные реакции, включая ССД, ТЭН и DRESS (см. раздел 4.8). Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах этих реакций и предупреждены о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении подобных симптомов. Лечение помалидомидом следует прекратить при развитии эксфолиативной или буллезной сыпи или при подозрении на ССД, ТЭН и DRESS. Лечение не должно возобновляться после разрешения вышеуказанных реакций. Пациентов с серьезными аллергическими реакциями на талидомид или леналидомид в анамнезе не включали в клинические исследования помалидомида. Такие пациенты могут иметь повышенный риск развития реакций гиперчувствительности и не должны получать помалидомид. Следует рассмотреть возможность прерывания или прекращения лечения помалидомидом в случае кожной сыпи 2-3 степени тяжести. При развитии ангионевротического отека и анафилактической реакции помалидомид должен быть отменен.

#### Головокружение и спутанность сознания

Имеются сообщения о возникновении головокружений и спутанности сознания на фоне помалидомида. Пациентам следует избегать ситуаций, когда головокружение и спутанность сознания могут представлять проблему, и не принимать другие лекарственные средства, которые могут вызывать такие же нарушения, без предварительной медицинской консультации.

#### Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

ИЗЛ и другие сходные явления, включая случаи пневмонита, наблюдались на фоне лечения помалидомидом. Пациентам с острыми симптомами или необъяснимым ухудшением легочной симптоматики следует провести тщательное обследование для исключения ИЗЛ. В ходе этого обследования лечение помалидомидом должно быть приостановлено, а при подтверждении диагноза ИЗЛ назначена соответствующая терапия. Лечение помалидомидом может быть возобновлено только после тщательной оценки пользы и риска.

#### Заболевания печени

Выраженное повышение активности аланинаминотрансферазы и концентрации билирубина отмечали у пациентов, принимавших помалидомид (см. раздел 4.8).

Зарегистрированы также случаи гепатита, которые привели к прекращению лечения помалидомидом. Регулярный контроль функции печени рекомендуется в течение первых 6 месяцев терапии помалидомидом, а в последующем – по клиническим показаниям.

### Инфекции

Сообщалось о редких случаях реактивации вируса гепатита В (НВ) у пациентов, ранее инфицированных вирусом гепатита В, при лечении помалидомидом в комбинации с дексаметазоном. В нескольких случаях отмечалось прогрессирование гепатита до острой печеночной недостаточности, в результате чего помалидомид был отменен. До начала лечения помалидомидом необходимо выполнить тест на наличие и активность вируса гепатита В. Для пациентов с положительным тестом на наличие вируса гепатита В рекомендуется консультация врача, имеющего опыт лечения пациентов с вирусным гепатитом В. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении помалидомида и дексаметазона у пациентов, перенесших вирусный гепатит В, включая пациентов с положительным тестом на анти-НВс антиген, но отрицательным тестом на НВс антиген. За такими пациентами необходимо установить тщательное наблюдение в течение всего курса терапии для своевременного выявления симптомов и признаков активного заболевания, вызванного вирусом гепатита В.

### Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимавших помалидомид, включая случаи с летальным исходом. Согласно сообщениям ПМЛ развивалась в период от нескольких месяцев до нескольких лет после начала лечения помалидомидом. В основном сообщалось о случаях ПМЛ у пациентов, получавших сопутствующее лечение дексаметазоном, или ранее прошедших химиотерапию другим иммунодепрессивным препаратом. Врачам следует регулярно проводить медицинский осмотр пациентов. При составлении дифференциального диагноза у пациентов с новыми или прогрессирующими неврологическими симптомами, признаками когнитивных и поведенческих нарушений, необходимо учитывать возможность развития ПМЛ. Пациентов следует предупредить о том, что им стоит сообщить своим близким и лицам, ухаживающими за ними, о лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не знает.

Диагностика ПМЛ должна включать неврологическое обследование, проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга и анализа спинномозговой жидкости на наличие ДНК вируса Джона Каннингема (вируса JC) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве альтернативы ПЦР-исследованию может быть проведена биопсия головного мозга для определения вируса JC. Отрицательный результат ПЦР-исследования на вирус

JS не исключает развитие ПМЛ. Необходимо обеспечить дополнительное наблюдение за пациентом и провести дополнительные исследования, если альтернативный диагноз не может быть установлен.

При наличии подозрения на развитие ПМЛ следует приостановить прием до ее исключения. В случае подтверждения ПМЛ, следует окончательно прекратить лечение помалидомидом.

#### Вспомогательные вещества

Препарат содержит мальтитол, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Препарат содержит краситель тартразин пищевой (E102), который может вызывать аллергические реакции.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Влияние помалидомида на другие лекарственные препараты

Считается, что помалидомид не вызывает клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий, связанных с угнетением или индукцией изоферментов цитохрома P450, или активацией или угнетением транспортных систем, при совместном применении с субстратами этих ферментов или транспортерами. Возможность таких лекарственных взаимодействий, включая влияние помалидомида на фармакокинетику комбинированных пероральных контрацептивов, клинически не оценивалась (см. раздел 4.4).

#### Влияние других лекарственных препаратов на помалидомид

Помалидомид частично метаболизируется изоферментами CYP1A2 и CYP3A4/5 и является субстратом для P-гликопротеина. Комбинированное применение помалидомида с сильным ингибитором изофермента CYP3A4/5 и P-gp кетоконазолом или с сильным индуктором изофермента CYP3A4/5 карбамазепином клинически значимо не влияло на действие помалидомида. Совместное применение сильного ингибитора изофермента CYP1A2 флувоксамина в присутствии кетоконазола увеличивало воздействие помалидомида в среднем на 107 % при 90 % ДИ [91 % - 124 %] в сравнении с комбинацией помалидомид-кетоконазол. В другом исследовании влияния ингибитора изофермента CYP1A2 на изменения метаболизма, при сочетанном применении ингибитора изофермента CYP1A2 флувоксамина и помалидомида, средняя экспозиция помалидомида увеличилась на 125 % [90 % ДИ 98 % - 157 %] в сравнении с применением помалидомида в монотерапии. Если сильный ингибитор изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацин, эноксацин и флувоксамин) применяют совместно с помалидомидом, необходимо уменьшить дозу помалидомида на 50 %.

#### Дексаметазон

Комбинированная терапия помалидомидом в повторных дозах до 4 мг и дексаметазоном в дозах 20-40 мг (слабый-умеренный индуктор некоторых изоферментов CYP, включая CYP3A) у пациентов с множественной миеломой не сопровождалась нарушением фармакокинетики помалидомида по сравнению с монотерапией помалидомидом.

Влияние дексаметазона на варфарин не изучено, поэтому рекомендуется тщательно мониторировать концентрацию варфарина на фоне комбинированной терапии.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективный метод контрацепции. Если беременность наступила во время лечения помалидомидом, то прием препарата должен быть прекращен, а женщина должна быть направлена к врачу-гинекологу для обследования и консультации. Если беременность наступила у женщины, партнер которой получает помалидомид, она должна быть направлена к врачу-гинекологу для обследования и консультации. Помалидомид обнаруживается в семенной жидкости человека. В качестве меры предосторожности все пациенты мужского пола должны использовать презервативы в течение всего курса лечения, в перерывах между лечением и в течение 7 дней после прекращения лечения, если их партнерша беременна или имеет сохраненный детородный потенциал и не использует какой-либо метод контрацепции (см. разделы 4.3 и 4.4).

##### Беременность

Помалидомид может обладать тератогенным действием у людей. Препарат противопоказан во время беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев применения с соблюдением всех условий предохранения от беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

##### Лактация

Не установлено, выделяется ли помалидомид с грудным молоком человека. Помалидомид обнаруживался в молоке крыс, которым вводили препарат. Учитывая возможность нежелательного действия помалидомида на новорожденных необходимо прекратить либо грудное вскармливание, либо прием препарата, принимая во внимание важность грудного вскармливания и лечения для матери.

##### Фертильность

У животных помалидомид обладает неблагоприятным влиянием на фертильность и тератогенным эффектом. Помалидомид проникает через плаценту и обнаруживается в

крови плода (согласно данным, полученным на кроликах) (см. подраздел «Результаты доклинического изучения безопасности» раздела 5.2).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Помалидомид обладает незначительным или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Некоторые побочные действия препарата Миелодест, такие как утомляемость, заторможенность, спутанность сознания и головокружение, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении таких нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения данных видов деятельности.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Во время клинических исследований наиболее частыми нежелательными реакциями были нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (45,7 %), нейтропения (45,3%) и тромбоцитопения (27 %); среди общих нарушений и реакций в месте введения преобладали утомляемость (28,3 %), повышение температуры (21 %) и периферические отеки (13 %); среди инфекций и паразитарных заболеваний — пневмония (10,7 %). Как побочное действие периферическая нейропатия зарегистрирована у 12,3 % пациентов, а венозные эмболические и тромботические нарушения (ВЭТН) — у 3,3 % пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3 или 4 степени были нарушения со стороны крови и лимфатической системы, включая нейтропению (41,7 %), анемию (27 %) и тромбоцитопению (20,7 %); среди инфекций и инвазий — пневмония (9 %); среди общих расстройств и нарушений в месте введения препарата — утомляемость (4,7 %), повышение температуры (3 %) и периферические отеки (1,3 %). Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией оказалась пневмония (9,3 %). Из других серьезных нежелательных реакций зарегистрированы фебрильная нейтропения (4,0 %), нейтропения (2,0 %), тромбоцитопения (1,7 %) и ВЭТН (1,7 %). Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом.

##### Табличное резюме нежелательных реакций

В рандомизированном исследовании CC-4047-ММ-003 302 пациента с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой получали помалидомид по 4 мг 1 раз в день с 1 по

21 день повторных 28-дневных циклов в комбинации с еженедельной низкой дозой дексаметазона.

Нежелательные реакции (НЛР), возникавшие у пациентов при лечении комбинацией помалидомида и дексаметазона, представлены ниже в таблице 1 в соответствии с классификацией поражений органов и систем органов MedDRA с учетом частоты всех НЛР и частоты НЛР 3 или 4 степени тяжести.

Приведена частота развития нежелательных реакций в группе лечения помалидомидом в комбинации с дексаметазоном в исследовании СС-4047-ММ-003 (n = 302). Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. НЛР, зарегистрированные в клиническом исследовании ММ-003 у пациентов на фоне терапии помалидомидом и дексаметазоном

| Системно-органный класс                                                                    | Побочные реакции (суммарно), частота                                                                                                                                                                                                                                     | Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                                         | Очень часто: пневмония (бактериальная, вирусная и грибковая инфекция, включая оппортунистические инфекции)<br>Часто: нейтропенический сепсис, бронхопневмония, бронхит, инфекции дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, опоясывающий лишай | Часто: нейтропенический сепсис, пневмония (бактериальная, вирусная и грибковая инфекция, включая оппортунистические инфекции), бронхопневмония, инфекции дыхательных путей, инфекции верхних дыхательных путей.<br>Нечасто: бронхит, опоясывающий лишай |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | Нечасто: базально-клеточная карцинома кожи, плоскоклеточная карцинома кожи                                                                                                                                                                                               | Нечасто: базально-клеточная карцинома кожи, плоскоклеточная карцинома кожи                                                                                                                                                                              |

|                                                                                |                                                                                                |                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Очень часто: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия<br>Часто: фебрильная нейтропения | Очень часто: нейтропения, тромбоцитопения, анемия<br>Часто: фебрильная нейтропения, лейкопения |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Очень часто: снижение аппетита<br>Часто: гиперкалиемия, гипонатриемия                          | Часто: гиперкалиемия, гипонатриемия<br>Нечасто: снижение аппетита                              |
| Психические нарушения                                                          | Часто: спутанность сознания                                                                    | Часто: спутанность сознания                                                                    |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Часто: заторможенность, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор            | Часто: заторможенность<br>Нечасто: периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | Часто: вертиго                                                                                 | Часто: вертиго                                                                                 |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Часто: тромбоз глубоких вен                                                                    | Нечасто: тромбоз глубоких вен                                                                  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто: одышка, кашель<br>Часто: тромбоэмболия легочной артерии                           | Часто: одышка<br>Нечасто: тромбоэмболия легочной артерии, кашель                               |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Очень часто: диарея, тошнота, запор<br>Часто: рвота, желудочно-кишечное кровотечение           | Часто: диарея, рвота, запор<br>Нечасто: тошнота, желудочно-кишечное кровотечение               |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Нечасто: гипербилирубинемия                                                                    | Нечасто: гипербилирубинемия                                                                    |

|                                                                 |                                                                                              |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    | Часто: сыпь, кожный зуд                                                                      | Часто: сыпь                                                                                  |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Очень часто: боль в костях, мышечные спазмы                                                  | Часто: боль в костях<br>Нечасто: мышечные спазмы                                             |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | Часто: почечная недостаточность, задержка мочи                                               | Часто: почечная недостаточность<br>Нечасто: задержка мочи                                    |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    | Часто: боли в области малого таза                                                            | Часто: боли в области малого таза                                                            |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Очень часто: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки                       | Часто: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки                             |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | Часто: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы | Часто: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы |

В дополнение к вышеописанным нежелательным реакциям, выявленным в основных клинических испытаниях, в таблице ниже представлены данные по нежелательным реакциям, выявленным в течение пострегистрационного наблюдения.

Таблица 2. НЛР, зарегистрированные у пациентов на фоне терапии помалидомидом в пострегистрационный период

| Системно-органный класс | Побочные реакции (суммарно), частота              | Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота     |
|-------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии      | Частота неизвестна: реактивация вируса гепатита В | Частота неизвестна: реактивация вируса гепатита В |

|                                                                                |                                                                                            |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Часто: панцитопения                                                                        | Часто: панцитопения                                                                          |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | Часто: ангионевротический отек, крапивница<br>Частота неизвестна: анафилактическая реакция | Нечасто: ангионевротический отек, крапивница<br>Частота неизвестна: анафилактическая реакция |
| Эндокринные нарушения                                                          | Нечасто: гипотиреоз                                                                        |                                                                                              |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Часто: гиперурикемия<br>Нечасто: синдром лизиса опухоли                                    | Часто: гиперурикемия<br>Нечасто: синдром лизиса опухоли                                      |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Часто: внутричерепное кровоотечение<br>Нечасто: инсульт                                    | Нечасто: инсульт, внутричерепное кровоотечение                                               |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Часто: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда                 | Часто: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий<br>Нечасто: инфаркт миокарда        |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Часто: носовое кровоотечение, интерстициальное заболевание легких                          | Нечасто: носовое кровоотечение, интерстициальное заболевание легких                          |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Нечасто: гепатит                                                                           |                                                                                              |

|                                              |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона | Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона |
| Лабораторные и инструментальные данные       | Часто: повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови                                                                                    | Нечасто: повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови                                                                                  |

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Тератогенность*

Помалидомид структурно сходен с талидомидом, известным тератогеном для человека, который вызывает тяжелые, угрожающие жизни врожденные дефекты. Обнаружено тератогенное действие помалидомида в период основного органогенеза при его применении у крыс и кроликов (см. разделы 4.6 и 5.3). При применении помалидомида во время беременности у людей вероятно проявление его тератогенного действия (см. раздел 4.4).

#### *Нейтропения и тромбоцитопения*

Нейтропения была зарегистрирована у 45,3 % пациентов, получающих помалидомид в сочетании с дексаметазоном в низкой дозе (Rom + LD-Dex). Нейтропения 3 или 4 степени тяжести возникала у 41,7 % пациентов, при этом нейтропения редко была серьезной (2,0 % пациентов), не приводила к прекращению лечения, была причиной перерыва в лечении у 21,0 % пациентов и причиной снижения дозы у 7,7 % пациентов.

Фебрильная нейтропения (ФН) была отмечена у 6,7 % пациентов на фоне Rom + LD-Dex. Все проявления были 3 и 4 степени тяжести. ФН признана серьезной у 4,0 % пациентов, была причиной перерыва в лечении у 3,7 % пациентов, причиной снижения дозы — у 1,3 % пациентов. Ни у одного пациента лечение полностью не прекращалось.

Тромбоцитопения была зарегистрирована у 27,0 % пациентов, получавших Rom + LD-Dex. Тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести была у 20,7 % пациентов, при этом тромбоцитопения расценена как серьезная у 1,7 % пациентов, стала причиной снижения дозы у 6,3 %, перерыва в лечении у 8 % и прекращения лечения у 0,7 % пациентов.

#### *Инфекции*

Инфекции оказались наиболее частым негематологическим проявлением токсичности: они зарегистрированы у 55,0 % пациентов при лечении Rom + LD-Dex. Примерно половина этих

инфекций была 3 или 4 степени тяжести. Наиболее частыми осложнениями были пневмония и инфекции верхних дыхательных путей (у 10,7 % и 9,3 % пациентов, соответственно). В 24,3 % случаев инфекции были серьезными и у 2,7 % пациентов оказались летальными (5 степень тяжести). Инфекции потребовали прекращения лечения у 2,0 % пациентов, прерывания лечения у 14,3 % и снижения дозы у 1,3 % пациентов.

#### *Тромбоэмболические нарушения*

Венозные эмболические или тромботические нарушения (ВЭТН) выявлены у 3,3 % пациентов, получавших Rom + LD-Dex. Эти нарушения 3 или 4 степени тяжести отмечены у 1,3 % пациентов. У 1,7 % пациентов ВЭТН признаны серьезными. ВЭТН не сопровождались летальным исходом и не требовали прекращения лечения.

Профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты (или других антикоагулянтов у пациентов с высоким риском) было обязательным. При отсутствии противопоказаний рекомендовалось также лечение антикоагулянтами.

#### *Периферическая нейропатия*

Периферическая нейропатия, в основном 1 или 2 степени тяжести, отмечалась у 12,3 % пациентов при лечении Rom + LD-Dex. Реакции 3 или 4 степени тяжести зарегистрированы у 1,0 % пациентов. Серьезных периферических нейропатий не развивалось, а лечение в этой связи было прекращено у 0,3 % пациентов.

Медиана времени до манифестации периферической нейропатии составляла 2,1 недели при колебаниях от 0,1 до 48,3 недель.

Медиана времени до разрешения этого осложнения составляла 22,4 недели.

#### *Кровотечения*

Сообщалось о случаях кровотечений на фоне лечения помалидомидом, особенно у пациентов с наличием факторов риска, таких как сопутствующий прием препаратов, увеличивающих риск кровотечений. Эпизоды кровотечений включали в себя носовые, внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения.

#### *Аллергические реакции и тяжелые кожные реакции*

Ангioneвротический отек, анафилактическая реакция и тяжелые кожные реакции, включая ССД, ТЭН и DRESS синдромы были зарегистрированы на фоне применения помалидомида. Пациенты с тяжелой кожной реакцией в анамнезе, связанной с лечением леналидомидом или талидомидом, не должны получать помалидомид (см. раздел 4.4).

#### Дети

НЛР, зарегистрированные у детей и подростков (в возрасте от 4 до 18 лет) с рецидивирующими или прогрессирующими опухолями головного мозга, соответствовали известному профилю безопасности помалидомида у взрослых пациентов (см. раздел 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

*Российская Федерация*

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

*Республика Беларусь*

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Интернет-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

*Республика Казахстан*

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Интернет-сайт: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Кыргызская Республика*

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

Интернет-сайт: [www.pharm.kg](http://www.pharm.kg)

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

Интернет-сайт: [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

Помалидомид в высоких однократных дозах до 50 мг у здоровых добровольцев и в дозах 10 мг при повторных ежедневных приемах у пациентов с множественной миеломой не вызывал серьезных нежелательных реакций, обусловленных передозировкой.

##### Лечение

В исследованиях было отмечено, что помалидомид удаляется при гемодиализе.

В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; другие иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AX06.

##### Механизм действия

Помалидомид обладает прямой антимиеломной опухолюцидной активностью, демонстрирует иммуномодулирующее действие и угнетает стромальные клетки, поддерживающие рост опухолевых клеток миеломы. Помалидомид избирательно угнетает пролиферацию и вызывает апоптоз гематопоэтических клеток опухоли. Кроме того, помалидомид угнетает пролиферацию линий клеток множественной миеломы, устойчивых к леналидомиду, и обладает синергизмом с дексаметазоном по способности вызывать апоптоз как чувствительных, так и устойчивых к леналидомиду линий опухолевых клеток. Помалидомид усиливает клеточный иммунитет с участием Т-клеток и природных киллеров и угнетает образование провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , и интерлейкина-6, IL-6) моноцитами. Помалидомид также тормозит ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию клеток эндотелия.

Помалидомид связывается непосредственно с белком цереблону, входящим в состав комплекса E3 убиквитинлигазы, который включает белок-1 (DDB1), связывающийся с

поврежденной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), куллин 4 (CUL4) и регулятор куллинов 1 (Roc1), и подавляет самоубиквитинирование цереблona внутри этого комплекса. Разнообразие влияний помалидомида на клетки можно отчасти объяснить действием E3-убиквитинлигаз, опосредующих полиубиквитинирование различных субстратных белков. В присутствии помалидомида в условиях *in vitro* субстратные белки Aiolos и Ikaros подвергаются убиквитинированию и последующему разложению, что приводит к прямым цитотоксическим и иммуномодулирующим эффектам. В условиях *in vivo* помалидомид снижает уровень белка Ikaros у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, рефрактерной к леналидомиду.

### Дети

В рамках простого открытого исследования фазы 1 с увеличением дозы, проведенном в одной группе пациентов, максимальная переносимая доза и/или рекомендуемая доза фазы 2 помалидомида у детей и подростков была определена на уровне 2,6 мг/м<sup>2</sup>/день при пероральном применении с 1 по 21 день повторного 28-дневного цикла.

Эффективность не была продемонстрирована в многоцентровом открытом исследовании фазы 2, проведенном в параллельных группах с участием 52 детей и подростков, получавших помалидомид, в возрасте от 4 до 18 лет с рецидивирующей или прогрессирующей глиомой высокой степени злокачественности, медуллобластомой, эпендимомой или диффузной глиомой ствола головного мозга (ДГСГМ) с преимущественным расположением в центральной нервной системе.

В исследовании фазы 2 у двух пациентов в группе глиомы высокой степени злокачественности (N = 19) был достигнут ответ, определенный протоколом; один из этих пациентов достиг частичного ответа, а другой пациент достиг долгосрочной стабилизации заболевания, что привело к объективному ответу и долгосрочной стабилизации заболевания на уровне 10,5% (95% ДИ: 1,3, 33,1). Один пациент в группе эпендимомы (N = 9) достиг долгосрочной стабилизации заболевания, в результате которой объективный ответ и долгосрочная стабилизация заболевания составили 11,1% (95% ДИ: 0,3, 48,2). Ни у одного из оцениваемых пациентов ни в группе ДГСГМ (N = 9), ни в группе медуллобластомы (N = 9) не наблюдалось подтвержденного объективного ответа или долгосрочной стабилизации заболевания. Ни одна из 4 параллельных групп, оцениваемых в этом исследовании фазы 2, не достигла первичной конечной точки объективного ответа или долгосрочной стабилизации заболевания.

Общий профиль безопасности помалидомида у детей и подростков соответствовал известному профилю безопасности препарата у взрослых пациентов. Фармакокинетические параметры оценивались в интегрированном фармакокинетическом анализе исследований

фазы 1 и фазы 2, в рамках которых было выявлено отсутствие значительных отличий от параметров, которые наблюдались у взрослых пациентов (см. раздел 5.2).

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После однократного приема внутрь величина всасывания помалидомида составляет не менее 73% и его максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\max}$ ) достигается через 2 – 3 часа. Системное воздействие помалидомида (по показателю AUC, площадь под кривой «концентрация–время») возрастает почти линейно и пропорционально дозе. При многократном дозировании степень накопления помалидомида составляет 27–31 % по AUC.

При совместном приеме с высококалорийной пищей со значительным содержанием жиров скорость всасывания помалидомида замедляется, среднее значение  $C_{\max}$  снижается примерно на 27 %, но общее всасывание практически не изменяется, средняя величина AUC уменьшается на 8 %. Поэтому помалидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи.

### Распределение

Средний кажущийся объем распределения ( $V_d/F$ ) помалидомида при равновесной концентрации находится в пределах 62–138 л. После применения помалидомида в течение 4 дней по 2 мг в день он обнаруживается в семенной жидкости здоровых добровольцев в концентрации примерно 67 % от уровня в плазме крови, который достигается через 4 часа (примерное  $T_{\max}$ ) после приема препарата. *In vitro* связывание энантиомеров помалидомида с белками плазмы крови человека находится в пределах от 12 % до 44 % и не зависит от концентрации.

### Биотрансформация

У здоровых добровольцев после однократного приема внутрь [ $^{14}C$ ]-помалидомида (2 мг) основным компонентом в крови был помалидомид (примерно 70 % от уровня радиоактивности плазмы). Количество метаболитов не превышало 10 % относительно исходного соединения или общего уровня радиоактивности плазмы.

Гидроксилирование с последующей глюкуронизацией или гидролизом является основным метаболическим путем для экскретируемой радиоактивности. *In vitro* изоферменты системы цитохрома P450, CYP1A2 и CYP3A4 оказались главными ферментами, участвующими в гидроксилировании помалидомида. Меньшее значение имели изоферменты CYP2C19 и CYP2D6. Помалидомид является также субстратом Р-гликопротеина (P-gp) *in vitro*. Комбинированное применение помалидомида с сильным ингибитором CYP3A4/5 и P-gp кетоконазолом или с сильным индуктором CYP3A4/5

карбамазепином не оказывало клинически значимого эффекта на экспозицию помалидомида. Совместное применение сильного ингибитора CYP1A2 флувоксамина в присутствии кетоконазола увеличивало среднюю экспозицию помалидомида на 107 % при 90 % доверительном интервале [91 % – 124 %] в сравнении с комбинацией помалидомид-кетоконазол. В другом исследовании влияния ингибитора CYP1A2 на изменения метаболизма при сочетанном применении ингибитора изофермента CYP1A2 флувоксамина и помалидомида средняя экспозиция помалидомида увеличилась на 125 % при 90 % доверительном интервале (ДИ) [98 % – 157 %] в сравнении с применением помалидомида в монотерапии. Если совместно с помалидомидом применяется сильный ингибитор изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацин, эноксацин и флувоксамин), дозу помалидомида необходимо уменьшить на 50 %. Применение помалидомида у курильщиков, употребляющих табак со свойствами индуктора изофермента CYP1A2, не оказывало клинически значимого эффекта на экспозицию помалидомида по сравнению некурящими пациентами.

На основании данных *in vitro* помалидомид не индуцирует и не угнетает изоферменты системы цитохрома P450, не ингибирует другие изученные транспортеры лекарственных веществ. При комбинировании помалидомида с субстратами таких путей клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны.

#### Элиминация

Средний период полувыведения помалидомида из плазмы крови составляет 9,5 часов у здоровых добровольцев и 7,5 часов у пациентов с множественной миеломой. Средний общий клиренс (CL/F) препарата составляет приблизительно 7–10 л/ч.

У здоровых добровольцев после однократного приема внутрь [<sup>14</sup>C]-помалидомида (2 мг) примерно 73 % и 15 % радиоактивной дозы выводилось через почки и кишечник. При этом около 2 % и 8 % дозы помалидомида с углеродной меткой выводилось через почки и кишечник в неизмененном виде.

Помалидомид в значительной степени подвергается биотрансформации, и образующиеся метаболиты выводятся, преимущественно, через почки. Три основных метаболита, образовавшиеся в результате гидролиза или гидроксилирования с последующей глюкуронизацией, составляют, соответственно, 23 %, 17 % и 12 % от общего содержания метаболитов в моче.

Количество метаболитов, образовавшихся с участием цитохрома P450, составило примерно 43 % от уровня общей радиоактивности, а не-CYP зависимых гидролитических метаболитов — 25 %. В неизмененном виде выводится 10 % помалидомида (2 % — через почки и 8 % — через кишечник).

### Пожилые пациенты

Анализ данных популяционной фармакокинетики у здоровых добровольцев и пациентов с множественной миеломой не выявил значимого влияния возраста (19-83 года) на клиренс помалидомида при пероральном приеме. В клинических исследованиях не требовалось изменения дозы у пациентов в возрасте  $> 65$  лет, получавших помалидомид (см. раздел 4.2).

### Почечная недостаточность

Анализ данных популяционной фармакокинетики показал, что фармакокинетические параметры помалидомида существенно не меняются у пациентов с почечной недостаточностью (определенной по клиренсу креатинина (КК) или расчетной скорости клубочковой фильтрации, рСКФ) в сравнении с пациентами с сохраненной функцией почек ( $\text{КК} \geq 60$  мл/мин).

Средняя нормализованная экспозиция помалидомида (определенная по AUC) у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (рСКФ от  $\geq 30$  до  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составила 98,2 % [90 % ДИ 77,4 % – 120,6 %] от аналогичного показателя у пациентов с нормальной функцией почек. Средняя нормализованная экспозиция помалидомида (определенная по AUC) у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ( $\text{КК} < 30$  или рСКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составила 100,2 % [90 % ДИ 79,7 % – 127,0 %] от аналогичного показателя у пациентов с нормальной функцией почек. Средняя нормализованная экспозиция помалидомида (определенная по AUC) у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести, нуждающихся в гемодиализе ( $\text{КК} < 30$  мл/мин), увеличилась на 35,8 % [90 % ДИ 7,5 % – 70,0 %] в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с нормальной функцией почек. Средние изменения экспозиции помалидомида в каждой группе пациентов с нарушением функции почек не достигли величины, требующей изменения дозы.

### Печеночная недостаточность

Изменения параметров фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью (определенной по Чайлд-Пью) в сравнении со здоровыми добровольцами были умеренными. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести средняя экспозиция помалидомида увеличивалась на 51 % [90 % ДИ 9 % – 110 %] в сравнении со здоровыми добровольцами. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести средняя экспозиция помалидомида увеличилась в среднем на 58 % [90 % ДИ 13 % – 119 %] в сравнении со здоровыми добровольцами, тогда как у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью — на 72 % [90 % ДИ 24 % – 138 %]. Среднее повышение

экспозиции помалидомида у пациентов с печеночной недостаточностью в каждой группе не достигало величины, требующей изменения его дозы (см. раздел 4.2).

#### Другие особые группы или состояния

Анализ данных популяционной ФК с использованием двухкамерной модели показал, что здоровые субъекты и пациенты с множественной миеломой имели сравнимые кажущийся клиренс ( $CL/F$ ) и кажущийся объем распределения в центральной камере ( $V_2/F$ ). В периферических тканях помалидомид поглощался преимущественно опухолями с кажущимся периферическим клиренсом распределения ( $Q/F$ ) и кажущимся периферическим объемом распределения ( $V_3/F$ ), соответственно, в 3,7 и 8 раз выше, чем у здоровых субъектов.

#### Дети

После однократного перорального приема помалидомида детьми и подростками с рецидивирующей или прогрессирующей первичной опухолью головного мозга среднее значение  $T_{max}$  составляло от 2 до 4 часов после введения дозы и соответствовало среднему геометрическому значению  $C_{max}$  (CV%) 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) и 104 (18,3%) нг/мл при уровнях доз 1,9, 2,6 и 3,4 мг/м<sup>2</sup> соответственно.  $AUC_{0-24}$  и  $AUC_{0-inf}$  характеризовались аналогичным тенденциям, общий уровень воздействия находился в диапазоне приблизительно от 700 до 800 ч•нг/мл при двух более низких дозах и приблизительно 1200 ч•нг/мл при высокой дозе. Расчетный период полувыведения находился в диапазоне приблизительно от 5 до 7 часов.

Четких тенденций, связанных со стратификацией по возрасту и употреблением стероидов в максимально допустимой дозе, не было.

В целом согласно данным AUC увеличивалась почти пропорционально увеличению дозы помалидомида, в то время как увеличение  $C_{max}$  было, как правило, менее чем пропорциональным.

Фармакокинетика помалидомида после перорального приема в дозах от 1,9 мг/м<sup>2</sup>/день до 3,4 мг/м<sup>2</sup>/день была определена у 70 пациентов в возрасте от 4 до 20 лет в интегрированном анализе исследований фазы 1 и фазы 2 при рецидивирующих или прогрессирующих опухолях головного мозга у детей. Данные зависимости «концентрация — время» применительно к концентрации помалидомида в сыворотке крови описали надлежащим образом на основе однокамерной модели с всасыванием и выведением первого порядка. Помалидомид продемонстрировал линейную и независимую от времени фармакокинетику, которая характеризуется умеренной вариабельностью. Типичные значения  $CL/F$ ,  $V_c/F$ ,  $K_a$ , латентного периода помалидомида составляли 3,94 л/ч, 43,0 л, 1,45 ч<sup>-1</sup> и 0,454 ч соответственно. Конечный период полувыведения помалидомида составил 7,33 часа. За

исключением площади поверхности тела, ни одна из тестируемых ковариант, включая возраст и пол, не влияла на фармакокинетику помалидомида. Хотя площадь поверхности тела была определена как статистически значимая ковариата помалидомида  $CL/F$  и  $V_c/F$ , влияние площади поверхности тела на параметры воздействия не считалось клинически значимым.

В целом, существенной разницы между фармакокинетикой помалидомида у детей и взрослых пациентов нет.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Помалидомид не проявлял мутагенного действия и не вызывал хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека или образования микроядер в полихроматических эритроцитах костного мозга крыс в дозах до 2000 мг/кг/день. Помалидомид обладал тератогенным эффектом как у крыс, так и у кроликов при применении в период основного органогенеза.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

#### Миелодест, 1 мг, капсулы

Мальтитол (E965)

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Глицерил дибегенат

*Состав оболочки капсул:*

Желатин

Краситель бриллиантовый синий FCF (E133)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель красный очаровательный AC (E129)

#### Миелодест, 2 мг, капсулы

Мальтитол (E965)

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Глицерил дибегенат

*Состав оболочки капсул:*

Желатин

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель бриллиантовый синий FCF (E133)

Краситель красный очаровательный АС (E129)

Краситель железа оксид красный (E172)

Миелодест, 3 мг, капсулы

Мальтитол (E965)

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Глицерил дибегенат

*Состав оболочки капсул:*

Желатин

Краситель бриллиантовый синий FCF (E133)

Краситель красный очаровательный АС (E129)

Краситель тартразин пищевой (E102)

Миелодест, 4 мг, капсулы

Мальтитол (E965)

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Глицерил дибегенат

*Состав оболочки капсул:*

Желатин

Краситель бриллиантовый синий FCF (E133)

Краситель красный очаровательный АС (E129)

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

4 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 5 или 7 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 или 21 капсуле помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской гигроскопической.

#### Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 4 контурных ячейковых упаковки по 5 капсул или по 3 контурных ячейковых упаковки по 7 капсул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

#### Меры предосторожности при утилизации и обращении

Для того, чтобы извлечь капсулу из блистера, следует нажать только на один конец капсулы, выдавливая его через фольгу. Не нужно нажимать в центр капсулы, так как это может привести к ее повреждению.

Капсулы нельзя раскрывать или разламывать. При попадании порошка помалидомида на кожу, ее необходимо немедленно промыть водой с мылом. При контакте помалидомида со слизистыми оболочками, их следует тщательно промыть водой.

Медицинским работникам и лицам, осуществляющим уход за пациентом, необходимо надевать одноразовые перчатки при осуществлении манипуляций с блистером или капсулами. После завершения манипуляций необходимо аккуратно снять перчатки таким образом, чтобы предотвратить воздействие помалидомида на кожу, поместить их в плотно закрывающийся полиэтиленовый пакет и утилизировать в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями. Затем необходимо тщательно вымыть руки водой с мылом. Женщины с подтвержденной или предполагаемой беременностью не должны брать блистер или капсулы в руки.

Неиспользованный лекарственный препарат и загрязненные им материалы должны быть утилизированы в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез-Норд»

197375, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

*Республика Беларусь*

ТОО «Adalan»

220131, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб. тел. (24 часа): +3 7529-55-12-510

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Казахстан*

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz); [b.satova@adalan.kz](mailto:b.satova@adalan.kz)

*Кыргызская Республика*

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-559-552-566

Адрес электронной почты: [pv@adalan.kz](mailto:pv@adalan.kz)

*Республика Армения*

ТОО «Registrarius»

0088, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан, 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб. тел. (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: [info@registrarius.org](mailto:info@registrarius.org)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Миелодест доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.