ЛП-N=(000356)-(РГ-RU) от 13.09.2021
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 33173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Леналидомид-Тева, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 25 мг, капсулы.

2. Качественный и количественный состав

Леналидомид-Тева, капсулы, 5 мг

Каждая капсула содержит 5 мг леналидомида.

Леналидомид-Тева, капсулы, 10 мг

Каждая капсула содержит 10 мг леналидомида.

Леналидомид-Тева, капсулы, 15 мг

Каждая капсула содержит 15 мг леналидомида.

Леналидомид-Тева, капсулы, 25 мг

Каждая капсула содержит 25 мг леналидомида.

Полный список вспомогательных веществ см. раздел 6.1.

3. Лекарственная форма

Капсулы.

Леналидомид-Тева, капсулы, 5 мг

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 4, корпус белого цвета с маркировкой «5» черного цвета, крышечка белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса от почти белого до бледно-желтого или бежевого цвета.

Леналидомид-Тева, капсулы, 10 мг

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 2, корпус светло-бежевого цвета с маркировкой «10» черного цвета, крышечка зеленого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса от почти белого до бледно-желтого или бежевого цвета.

Леналидомид-Тева, капсулы, 15 мг

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 1, корпус белого цвета с маркировкой «15» черного цвета, крышечка голубого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса от почти белого до бледно-желтого или бежевого цвета.

Леналидомид-Тева, капсулы, 25 мг

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0, корпус белого цвета с маркировкой «25» черного цвета, крышечка белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса от почти белого до бледно-желтого или бежевого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Множественная миелома (ММ)

В комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой.

Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация, гемопоэтических стволовых клеток.

В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии.

Миелодиспластические синдромы (МДС)

Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развившейся на фоне миелодиспластических синдромов низкой или промежуточной-1 группы риска, ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствие других цитогенетических нарушений.

Лимфома из клеток мантийной зоны (МКЛ)

Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны.

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны (ФЛ или ЛМЗ)

В комбинации с ритуксимабом (анти-СЭ20 антителом) для лечения взрослых пациентов с ранее леченной фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Леналидомид-Тева необходимо проводить под наблюдением врача-химиотерапевта.

Для всех показаний, указанных ниже:

- Изменение дозы должно производиться на основании клинических и лабораторных данных (см. раздел 4.4.).
- Изменение дозы в ходе лечения или его возобновления следует производить при развитии тромбоцитопении, нейтропении 3 и 4 степени тяжести или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением леналидомида нельзя исключить.
- В случае нейтропении следует рассмотреть возможность назначения пациенту фактора роста.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Если с момента пропущенного приема очередной дозы препарата прошло менее 12 ч, пациент может принять эту пропущенную дозу, а если прошло более 12 ч - пропущенную дозу принимать не следует. Следующая доза должна быть принята на следующий день, в обычное время.

Режим дозирования

Впервые диагностированная множественная миелома (ВДММ)

Леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой.

Начальная терапия: леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

Не следует начинать терапию леналидомидом в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1,0 х 109/л и/или число тромбоцитов < 50 х 109/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг 1 раз в день внутрь, либо:

1) с 1 по 14 день каждого 21-дневнго цикла лечения, или

2) с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения.

Бортезомиб должен применяться в виде подкожной инъекции (1,3 мг/м^2 площади поверхности тела) два раза в неделю в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21- или 28-дневного цикла.

Рекомендуемая доза дексаметазона составляет:

1) 20 мг один раз вдень внутрь в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или

2) 40 мг один раз в день внутрь с 1 по 4 и с 9 по 12 день каждого цикла.

Рекомендуется до 8 повторных 21-дневных или 6 повторных 28-дневных циклов (24 недели начальной терапии).

Рекомендуемый режим дозирования для препарата Леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

До 8 циклов	День (21 -дневного цикла)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Леналидомид (25 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Бортезомиб (1.3 мг/м^2)	•			•				•			•				
Дексаметазон (20 мг)	•	•		•	•			•	•		•	•			

Или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

До 6 циклов	День (28-дневного цикла)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	**12**	13	14	15	16	17	18	19	20	21	**22 - 28**
Леналидомид (25 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Бортезомиб (1.3 мг/м^2)	•			•				•			•											
Дексаметазон (40 мг)	•	•	•	•					•	•	•	•										

Непрерывная терапия у пациентов, которым показана трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

У пациентов, которым показана ТГСК, мобилизация гематологических стволовых клеток должна происходить в первые 4 цикла начальной терапии.

Непрерывная терапия у пациентов, которым не показана трансплантация: леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболевания. Продолжают прием леналидомида 25 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов в комбинации с дексаметазоном. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день внутрь в 1, 8, 15 и 22 дни повторных 28-дневных циклов.

Пациенты могут продолжать терапию до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости.

Пошаговое снижение дозы

	Леналидомид[1]
Начальная доза	25 мг
Доза уровня -1	20 мг
Доза уровня -2	15 мг
Доза уровня -3	10 мг
Доза уровня -4	5 мг
Доза уровня -5	2,5 мг или 5 мг каждые 48 ч

[1] *снижение дозы для всех препаратов может осуществляться независимо*

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось до < 30 х 10^9/л Восстановилось до ≥ 50 х 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 30 х 10^9/л Восстановилось до ≥ 50 х 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нейтропения

АЧН	Рекомендации[1]
Снизилось до < 0,5 x 10^9/л или фебрильная нейтропения (лихорадка с температурой тела ≥ 38 °C: < 1 x 10^9/л) Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 0.5 x10^9/л или фебрильная нейтропения Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

[1] *на усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида*

Поддерживающая терапия леналидомидом может быть начата при условии полноценного восстановления гематологических показателей после ТГСК у пациентов, не имеющих признаков прогрессирования. Леналидомид не следует назначать, если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1,0 x 10^9/л и/или число тромбоцитов < 75 x 10^9/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг один раз в день внутрь непрерывно (с 1 по 28 день повторных 28-дневных циклов) до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости. После 3 циклов поддерживающей терапии леналидомидом дозу препарата можно увеличить до 15 мг один раз в день внутрь.

Пошаговое снижение дозы

	Начальная доза (10 мг)	При повышении дозы (15 мг)[1]
Доза уровня -1	5 мг	10 мг
Доза уровня -2	5 мг (дни 1-21 каждые 28 дней)	5 мг
Доза уровня -3	Не применимо	5 мг (дни 1-21 каждые 28 дней)
	Не применять дозы ниже 5 мг (дни 1-21 каждые 28 дней)	

[1] *после 3 циклов поддерживающей терапии леналидомидом дозу препарата можно увеличить до 15 мг один раз в день внутрь при хорошей переносимости*

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось до < 30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нейтропения

АЧН	Рекомендации[1]
Снизилось до < 0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

[1] *На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида*

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболевания у пациентов, которым не показана трансплантация

Не следует начинать терапию леналидомидом, если АЧН < 1,0 x 10^9/л и/или число тромбоцитов <50 x 10^9/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день внутрь в 1, 8, 15 и 22 дни повторных 28-дневных циклов. Пациенты могут продолжать терапию леналидомидом и дексаметазоном до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости.

Пошаговое снижение дозы

	Леналидомид[1]	Дексаметазон[1]
Начальная доза	25 мг	40 мг
Доза уровня -1	20 мг	20 мг
Доза уровня -2	15 мг	12 мг
Доза уровня “3	10 мг	8 мг
Доза уровня -4	5 мг	4 мг
Доза уровня -5	2.5 мг	Не применимо

[1] *Снижение дозы для каждого препарата может осуществляться независимо.*

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось до < 25 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 50 x 10^9/л	Прекратить лечение леналидомидом до конца цикла[1] Возобновить лечение в меньшей дозе (в следующем цикле снизить дозу на один уровень)

[1] *Если дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) развивается на > 15 день цикла, лечение леналидомидом рекомендуется приостановить, по крайней мере, на оставшийся период текущего 28-дневного цикла.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нейтропения

АЧН	Рекомендации[1]
Первое снижение до < 0.5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л и нейтропения - единственное проявление токсичности	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе один раз в день
Восстановилось до ≥ 0.5 x 10^9/л и наблюдаются другие, отличные от нейтропении, виды гематологической ДЛТ	Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 0.5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0.5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

[1]*На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида.*

Если доза леналидомида была снижена в связи с гематологической ДЛТ, она может быть повышена до следующей, более высокой дозы (вплоть до начальной дозы) на фоне улучшения функции костного мозга (отсутствие ДЛТ в течение минимум 2 последовательных циклов: АЧН ≥ 1,5 x 10^9/л и число тромбоцитов ≥ 100 x 10^9/л в начале нового цикла).

Леналидомид в комбинации с мелфаланом и преднизолоном с последующей поддерживающей терапией леналидомидом у пациентов, которым не показана ТГСК

Не допускается начинать терапию леналидомидом, если АЧН < 1,5x10^9/л и/или число тромбоцитов < 75 x 10^9/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов (общей численностью до 9 циклов), а мелфалана – 0,18 мг/кг, преднизолона – 2 мг/кг внутрь в 1-4 дни повторных 28-дневных циклов. Пациентам, которые завершили 9 полных циклов или не могут получать комбинированную терапию из-за непереносимости, назначают монотерапию леналидомидом: 10 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания.

Пошаговое снижение дозы

	Леналидомид	Мелфалан	Преднизолон
Начальная доза	10 мг[1]	0,18 мг/кг	2 мг/кг
Доза уровня -1	7,5 мг	0,14 мг/кг	1 мг/кг
Доза уровня -2	5 мг	0,10 мг/кг	0,5 мг/кг
Доза уровня -3	2,5 мг	Не применимо	0,25 мг/кг

[1] *Если нейтропения является единственным проявлением токсичности на фоне применения любой дозы, следует добавить к терапии Г-КСФ и продолжить лечение леналидомидом в той же дозе.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Первое снижение до < 25 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 25 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом и мелфалана в дозе уровня -1
Для каждого последующего снижения < 30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровни -2 и -3) один раз в день

Нейтропения

Количество нейтрофилов	**Рекомендации**
Первое снижение до < 0,5 x 10^9/л[1] Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л и нейтропения – единственное проявление токсичности	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе один раз в день
Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л и наблюдаются другие проявления гематологической ДЛТ, отличные от нейтропении	Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

[1] *На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий, фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида.*

Множественная миелома у пациентов, получавших как минимум одну линию терапии

Не допускается начинать лечение леналидомидом, если АЧН < 1,0 x 10^9/л и/или количество тромбоцитов < 75 x 10^9/л или, в зависимости от степени инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов < 30 x 10^9/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг внутрь один раз в день в 1-21 день повторных 28-дневных циклов.

Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день в 1-4, 9-12 и 17-20 дни каждого 28-дневного цикла в первые 4 цикла терапии, а затем по 40 мг один раз в день в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла.

Врачу следует тщательно подбирать дозу дексаметазона, принимая во внимание состояние пациента и стадию заболевания.

Пошаговое снижение дозы

Начальная доза	25 мг
Доза уровня -1	15 мг
Доза уровня -2	10 мг
Доза уровня -3	5 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Первое снижение < 30 х 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 х 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1
Каждое последующее снижение < 30 х 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 х 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровни -2 и -3) один раз в день Не применять дозы препарата ниже 5 мг один раз в день

Нейтропения

Количество нейтрофилов	**Рекомендации[1]**
Первое снижение < 0,5 х 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 х 10^9/л и нейтропения – единственное проявление токсичности	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе один раз в день
Восстановление до ≥ 0,5 х 10^9/л и наблюдаются другие проявления гематологической ДЛТ, отличные от нейтропении	Возобновить прием леналидомида в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое следующее снижение до < 0,5 х 10^9/л Восстановление до ≥ 0,5 х 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день Не применять дозы препарата ниже 5 мг один раз в день

[1] *На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида.*

Миелодиспластические синдромы (МДС)

Не допускается начинать терапию леналидомидом, если АЧН < 0,5 х 10^9/л и/или количество тромбоцитов < 25 х 10^9/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг внутрь один раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов.

Пошаговое снижение дозы

Начальная доза	10 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -1	5 мг в день с 1 по 28 день каждые 28 дней
Доза уровня -2	2,5 мг в день с 1 по 28 день каждые 28 дней
Доза уровня -3	2,5 мг в день с 1 по 28 день каждые 28 дней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось до < 25 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 25 x 10^9/л – < 50 x 10^9/л минимум дважды за период ≥ 7 дней или когда число тромбоцитов восстанавливается до ≥ 50x10^9/л в любой промежуток времени	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (доза уровня -1, -2, -3)

Нейтропения

АЧН	**Рекомендации**
Снизилось до < 0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровни -1, -2, -3)

Прекращение приема леналидомида

Лечение леналидомидом следует прервать у тех пациентов, у которых в течение 4 месяцев после начала терапии отсутствует хотя бы незначительная эритроидная реакция, у которых отмечается, по меньшей мере, 50% снижение потребности в гемотрансфузиях, или, при отсутствии гемотрансфузий, наблюдается увеличение содержания гемоглобина на 1 г/дл.

Лимфома из клеток мантийной зоны (МКЛ)

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг внутрь один раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов.

Пошаговое снижение дозы

Начальная доза	25 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -1	20 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -2	15 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -3	10 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -4	5 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -5	2,5 мг в день с 1 по 21 день каждые 28 дней 5 мг через день с 1 по 21 день каждые 28 дней

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось до < 50 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 60 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровень -1)
Каждое последующее снижение до < 50 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 60 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровни -2, -3, -4 или -5) один раз в день Не применять дозы препарата ниже уровня -5

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нейтропения

Количество нейтрофилов	**Рекомендации**
Снизилось до < 1 x 10^9/л по меньшей мере в течение 7 дней *или* Снизилось до < 1 x 10^9/л в сочетании с лихорадкой (температура тела ≥ 38,5 °C) *или* Снизилось до < 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней
Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровень -1)
Каждое последующее снижение до < 1 x 10^9/л по меньшей мере в течение 7 дней *или* Снизилось до < 1 x 10^9/л в сочетании с лихорадкой (температура тела ≥ 38,5 °C) *или* Снизилось до < 0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (уровни -2, -3, -4 или -5) Не применять дозы препарата ниже 5 мг в день

Фолликулярная лимфома (ФЛ) или лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ)

Не допускается начинать лечение леналидомидом, если АЧН < 1,0 x 10^9/л и/или количество тромбоцитов < 50 x 10^9/л, если только это не вызвано инфильтрацией костного мозга при лимфоме.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 20 мг внутрь один раз в день в 1 - 21 день повторных 28-дневных циклов (общей численностью до 12 циклов). Рекомендуемая начальная доза ритуксимаба составляет 375 мг/м^2 площади поверхности тела внутривенно (в/в) каждую неделю в 1 цикле (1, 8, 15 и 22 дни) и в 1 день каждого 28-дневного цикла для 2-5 циклов.

Пошаговое снижение дозы

Начальная доза	20 мг один раз в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -1	15 мг один раз в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -2	10 мг один раз в день с 1 по 21 день каждые 28 дней
Доза уровня -3	5 мг один раз в день с 1 по 21 день каждые 28 дней

Для коррекции дозы в результате токсичности с ритуксимабом следует обратиться к соответствующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось до < 50 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней
Восстановилось до > 50 x 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (доза уровня -1)
Каждое последующее снижение < 50 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней
Восстановилось до > 50 x 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (доза уровня -2. -3). Не применять дозы препарата ниже уровня -3

Нейтропения

АЧН	**Рекомендации**
Снизилось до < 1 x 10^9/л по меньшей мере в течение 7 дней *или* Снизилось до < 1 x 10^9/л в сочетании с лихорадкой (температура тела > 38.5 °C) *или* Снизилось до < 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней
Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (дозе уровня -1)
Каждое последующее снижение < 1 x 10^9/л по меньшей мере в течение 7 дней *или* снижение < 1 x 10^9/л в сочетании с лихорадкой (температура тела > 38.5 °C) *или* снижение до < 0.5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней
Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (доза уровня -2, -3). Не применять дозы препарата ниже уровня-3

Лимфома из клеток мантийной зоны (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ) или лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ)

Синдром лизиса опухоли (TLS)

Все пациенты должны получать профилактическое лечение TLS (аллопуринол, расбуриказа или аналоги в соответствии с рекомендациями медицинского учреждения) и обезвоживания (перорально) в течение первой недели первого цикла или в течение более длительного периода, если это клинически показано. Для мониторинга TLS необходимо проводить развернутый биохимический анализ крови, назначаемый еженедельно в течение первого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

цикла и в соответствии с клиническими показаниями.

Прием леналидомида можно продолжать (с поддержанием дозы) у пациентов с лабораторными TLS или клиническими TLS 1 степени, или на усмотрение врача снизить дозу на один уровень и продолжить прием леналидомида. Необходимо обеспечить интенсивную внутривенную гидратацию и соответствующее лечение в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи до коррекции нарушения баланса электролитов. Для снижения уровня гиперурикемии может потребоваться терапия расбуриказой. Госпитализация пациента будет осуществляться по решению врача.

У пациентов с клиническим TLS 2-4 степени необходимо приостановить прием леналидомида и проводить развернутый биохимический анализ крови еженедельно или по клиническим показаниям. Необходимо обеспечить интенсивную внутривенную гидратацию и соответствующее лечение в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи до коррекции нарушения баланса электролитов. Терапия расбуриказой и госпитализация будут осуществляться по решению врача. При уменьшении степени TLS до 0 по решению врача возобновляют прием леналидомида в дозе следующего более низкого уровня (см. раздел 4.4.).

Синдром «опухолевой вспышки» (синдром транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли, TFR)

У пациентов с TFR 1 или 2 степени решение о прерывании лечения леналидомидом или уменьшения его дозы остается на усмотрение врача. По усмотрению врача может быть назначена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ограниченная по продолжительности терапия глюкокортикостероидами и/или наркотическими анальгетиками. У пациентов с TFR 3 или 4 степени терапию леналидомидом следует приостановить и начать терапию НПВП, глюкокортикостероидами и/или наркотическими анальгетиками. Когда выраженность TFR снизится до < 1 степени, возобновляют лечение леналидомидом в дозе того же уровня в течение оставшейся части цикла. Симптоматическая терапия TFR проводится согласно рекомендациям по лечению TFR 1 и 2 степени (см. раздел 4.4.).

Все показания

При развитии у пациента других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением леналидомида нельзя исключить, лечение леналидомидом следует приостановить. По решению врача лечение леналидомидом может быть возобновлено в дозе следующего, более низкого уровня при снижении выраженности токсичности до < 2 степени.

Следует рассмотреть вопрос о приостановке или прекращении лечения леналидомидом в случае развития кожной сыпи 2 или 3 степени. Лечение леналидомидом следует прекратить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

при ангионевротическом отеке, сыпи 4 степени, эксфолиативной или буллезной сыпи, при подозрении на синдром Стивенса-Джонсона (SJS), или токсический эпидермальный некролиз (TEN), или лекарственную кожную реакцию, сопровождающуюся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), и не возобновлять после прекращения этих реакций.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Результаты исследования фармакокинетики леналидомида у пожилых пациентов представлены в разделе 5.2. Леналидомид назначали пациентам с ММ в возрасте до 91 года, пациентам с МДС - до 95 лет, а пациентам с МКЛ - до 88 лет. Поскольку у пожилых пациентов вероятность нарушения функции почек выше, дозу препарата нужно подбирать очень осторожно, при этом во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация

Перед назначением лечения пациентам с ВДММ в возрасте 75 лет и старше необходимо провести тщательное обследование (см. раздел 4.4.). Для пациентов старше 75 лет, получающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном, начальная доза дексаметазона составляет 20 мг один раз в день в 1, 8, 15 и 22 дни каждого 28-дневного цикла лечения.

Изменение дозы не рекомендуется для пациентов старше 75 лет, которые принимают леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном.

У пациентов с ВДММ в возрасте 75 лет и старше, получавших леналидомид, серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и НЛР, которые привели к прекращению лечения, отмечались чаще.

Комбинированная терапия леналидомидом хуже переносилась пациентами с ВДММ старше 75 лет по сравнению с молодыми пациентами. Пациенты более старшего возраста чаще прекращали прием препарата из-за индивидуальной непереносимости (НЛР 3 или 4 степени и серьезные НЛР), чем пациенты в возрасте до 75 лет.

Множественная миелома: пациенты, получившие как минимум одну линию терапии

Процент пациентов с ММ в возрасте 65 лет и старше, получавших леналидомид/дексаметазон или плацебо/дексаметазон, был сопоставим. Не отмечено различий в эффективности и безопасности леналидомида в зависимости от возраста, хотя нельзя исключить большую чувствительность к препарату пациентов старшей возрастной группы.

Миелодиспластические синдромы

Среди пациентов с МДС, принимавших леналидомид, не отмечено различий в безопасности и эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов младше 65 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лимфома из клеток мантийной зоны

У пациентов с МКЛ, принимавших леналидомид, не отмечено различий в безопасности и эффективности у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов младше 65 лет.

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны

У пациентов с ФЛ или ЛМЗ, принимавших леналидомид в комбинации с ритуксимабом, общая частота НЛР одинакова для пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами младше 65 лет. Не отмечено различий в эффективности между двумя возрастными группами пациентов.

Пациенты с нарушениями функций почек

Леналидомид выделяется из организма, главным образом, почками. В связи с этим, по мере нарастания степени нарушения почечной функции снижается толерантность к терапии (см. раздел 4.4.). Рекомендуется с осторожностью подбирать дозу препарата и мониторировать функцию почек.

Для пациентов с ММ, МДС, МКЛ, ФЛ или ЛМЗ и почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется изменения дозы леналидомида.

Рекомендуются следующие изменения режима дозирования в начале терапии и в ходе ее в зависимости от степени тяжести нарушения функции почек (для пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, а также с терминальной стадией почечной недостаточности (ТНСП)). Исследования фазы III при ТСПН (КК < 30 мл/мин, требует проведения диализа) не проводились.

Множественная миелома

Состояние функции почек (КК)	**Изменение дозы**
Почечная недостаточность средней степени тяжести (30 мл/мин ≤ КК < 50 мл/мин)	10 мг 1 раз в день[1]
Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин, не требуется диализ)	7,5 мг один раз в день или 15 мг через день
Терминальная стадия почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин, требуется диализ)	5 мг один раз в день. В день диализа дозу препарата нужно принимать после окончания сеанса диализа

[1] *Доза препарата может быть повышена до 15 мг один раз в день после 2 циклов терапии при отсутствии ответа на терапию, но хорошей переносимости*

Миелодиспластические синдромы

Состояние функции почек (КК)	**Изменение дозы**	
Почечная недостаточность средней степени тяжести (30 мл/мин ≤ КК < 50 мл/мин)	Начальная доза	5 мг один раз в день (с 1 по 21 день во время повторных 28-дневных циклов)
	Доза уровня -1[1]	2,5 мг один раз в день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		(с 1 по 28 день во время повторных 28-дневных циклов)
	Доза уровня -2[1]	2,5 мг через день (с 1 по 28 день во время повторных 28-дневных циклов)
Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин, не требуется диализ)	Начальная доза	2,5 мг один раз в день (с 1 по 21 день во время повторных 28-дневных циклов)
	Доза уровня -1[1]	2,5 мг через день (с 1 по 28 день во время повторных 28-дневных циклов)
	Доза уровня -2[1]	2,5 мг два раза в неделю (с 1 по 28 день во время повторных 28-дневных циклов)
Терминальная стадия почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин, требуется диализ) В день диализа дозу препарата нужно принимать после окончания сеанса диализа	Начальная доза	2,5 мг один раз в день (с 1 по 21 день во время повторных 28-дневных циклов)
	Доза уровня -1[1]	2,5 мг через день (с 1 по 28 день во время повторных 28-дневных циклов)
	Доза уровня -2[1]	2,5 мг два раза в неделю (с 1 по 28 день во время повторных 28-дневных циклов)

[1] *Возможности изменения дозы в ходе лечения или его возобновления при развитии нейтропении тромбоцитопении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением леналидомида нельзя исключить, представлены выше.*

Лимфома из клеток мантийной зоны

Состояние функции почек (КК)	**Изменение дозы** (с 1 по 21 день во время повторных 28-дневных циклов)
Почечная недостаточность средней степени тяжести (30 мл/мин < КК <50 мл/мин)	10 мг один раз в день[1]
Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК <30 мд/мин, не требуется диализ)	7.5 мг один раз в день или 15 мг через день
Терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) (КК <30 мл/мин, требуется диализ)	5 мг один раз в день. В день диализа дозу препарата нужно принимать после окончания сеанса диализа

[1] *Доза препарата может быть повышена до 15 мг один раз в день после 2 циклов терапии, если пациент не отвечает на лечение и при этом у него не наблюдаются признаки непереносимости.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны

Состояние функции почек (КК)	**Изменение дозы** (с 1 по 21 день во время повторных 28-дневных циклов)
Почечная недостаточность средней степени тяжести (30 мл/мин < КК < 60 мл/мин)	10 мг один раз в день[1,2]
Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин, не требуется диализ)	Нет доступных данных[3]
Терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) (КК <30 мл/мин, требуется диализ)	Нет доступных данных[3]

[1] *Доза препарата может быть повышена до 15 мг один раз в день после 2 циклов терапии, если у пациента не наблюдалось признаков непереносимости.*

[2] *Для пациентов, получающих начальную дозу 10 мг, в случае снижения дозы для лечения нейтропении или тромбоцитопении или других видов токсичности 3 или 4 степени тяжести, сочтенной связанной с леналидомидом, не применять дозы препарата ниже 5 мг через день или 2,5 мг один раз в день*

[3] *Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести или ТСПН были исключены из исследования*

После начала лечения леналидомидом последующее изменение дозы у пациентов с нарушениями функции почек должно базироваться на индивидуальной переносимости лечения, как указывалось ранее.

Пациенты с нарушениями функций печени

Применение леналидомида формально не изучали у пациентов с нарушенной функцией печени, поэтому рекомендации относительно изменения дозы у данной категории пациентов отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Леналидомид у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

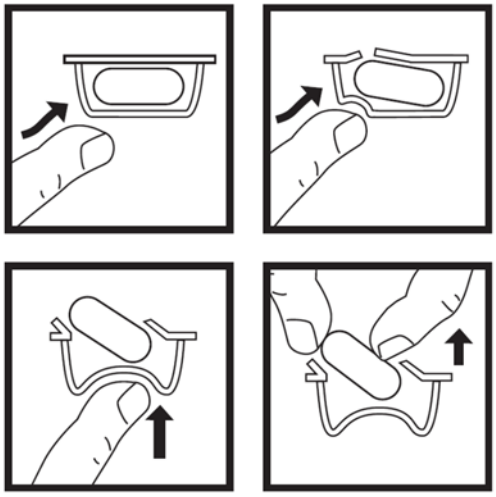
Способ применения

Внутрь.

Капсулы препарата Леналидомид-Тева нельзя открывать, разламывать или разжевывать, их рекомендуется принимать согласно схеме терапии в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой.

Рекомендуется нажимать только на один конец капсулы при извлечении ее из блистера для того, чтобы снизить риск ее деформации и повреждения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)



4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к леналидомиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Сохраненный репродуктивный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы контролируемого медицинского применения препарата Леналидомид-Тева (см. разделы 4.4. и 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При назначении леналидомида в комбинации с другими лекарственными препаратами, перед началом терапии следует предварительно ознакомиться с соответствующей инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Предупреждения в отношении беременности

Леналидомид – структурный аналог талидомида. Известно, что прием беременными женщинами талидомида, обладающего доказанным тератогенным действием, вызывает тяжелые и угрожающие жизни врожденные дефекты развития. Леналидомид вызывал у обезьян пороки развития, сходные с описанными ранее эффектами талидомида (см. разделы 4.6. и 5.3.). При приеме леналидомида во время беременности есть риск развития врожденных дефектов.

Обязательное соблюдение всех требований Программы контролируемого медицинского применения препарата Леналидомид-Тева распространяется на всех пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, если только достоверно не подтверждено его отсутствие.

Критерии для женщин с несохраненным репродуктивным потенциалом

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- возраст ≥ 50 лет и длительность естественной аменореи ≥ 1 года (аменорея вследствие противораковой терапии или в период грудного вскармливания не исключает наличия репродуктивного потенциала);
- ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом;
- двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе;
- генотип XY, синдром Тернера, агенезия (отсутствие, обычно врожденное) матки.

Консультирование

Применение леналидомида у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом противопоказано при несоблюдении следующих условий:

Женщина

- должна понимать возможность ожидаемого тератогенного действия препарата Леналидомид-Тева на плод;
- должна понимать необходимость непрерывного использования эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время лечения и 4 недель после окончания лечения;
- должна следовать рекомендации использовать эффективную контрацепцию даже в случае аменореи;
- быть способной к соблюдению всех правил эффективной контрацепции;
- должна знать и понимать возможные последствия беременности, а также необходимость срочного обращения за консультацией при подозрении на беременность;
- должна понимать необходимость неотложного начала лечения леналидомидом сразу же после получения отрицательных результатов теста на беременность;
- должна осознавать необходимость проведения теста и выполнять тест на беременность каждые 4 недели за исключением пациенток, у которых выполнена стерилизация путем перевязки маточных труб;
- должна подтвердить, что понимает риск возможных нежелательных последствий и необходимость их предупреждения в период лечения леналидомидом.

Применение у мужчин

Данные изучения фармакокинетики леналидомида у мужчин-добровольцев свидетельствуют о том, что в ходе лечения леналидомид может содержаться в предельно низких концентрациях в семенной жидкости пациентов и не определяется через 3 дня после прекращения применения препарата у здоровых добровольцев (см. раздел 5.2.). В качестве меры предосторожности, учитывая возможное снижение скорости выведения леналидомида у особых групп пациентов (у пациентов с нарушениями функции почек), для всех мужчин, принимающих леналидомид, должны быть соблюдены следующие условия:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Мужчина

- должен понимать возможный риск тератогенного действия препарата Леналидомид-Тева при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным репродуктивным потенциалом;
- должен понимать необходимость использования презерватива (даже после перенесенной вазэктомии) при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующей надежные методы контрацепции, в период лечения, и в течение 1 недели после приостановки и/или завершения лечения;
- должен понимать, что, если его партнерша забеременела во время его лечения или вскоре после прекращения терапии препаратом Леналидомид-Тева, он должен незамедлительно проинформировать об этом своего лечащего врача, а его партнерше рекомендуется обратиться за обследованием и консультацией к врачу-тератологу.

Врач, назначающий лечение препаратом Леналидомид-Тева женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, должен

- убедиться в том, что пациентка удовлетворяет всем условиям Программы контролируемого медицинского применения препарата Леналидомид-Тева, включая подтверждение того, что она адекватно понимает ситуацию;
- получить согласие пациентки на обязательное соблюдение ею всех условий вышеуказанной Программы.

Правила контрацепции

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны использовать один из эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время терапии и в течение 4 недель после окончания терапии леналидомидом, даже во время перерывов в лечении, за исключением пациентов, которые на протяжении всего указанного срока воздерживаются от сексуальных отношений, что ежемесячно подтверждается документально. Если пациентке не подобран эффективный метод контрацепции, ее необходимо направить к врачу-гинекологу для подбора и начала использования такого метода.

Следующие примеры можно отнести к подходящим методам контрацепции:

- подкожные гормональные импланты;
- внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел (ВМС);
- депо-препараты медроксипрогестерон ацетата;
- перевязка маточных труб;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

– вазэктомия партнера (подтвержденная двумя отрицательными анализами семенной жидкости);
– прогестерон-содержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например, дезогестрел).

В связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не показан пациенткам с ММ, принимающим леналидомид в составе комбинированной терапии, и в меньшей степени – пациенткам с ММ и МДС, которые получают монотерапию леналидомидом (см. раздел 4.5.). Для эффективной контрацепции этим пациенткам рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития тромбоэмболии (ТЭ) сохраняется в течение 4-6 недель после прекращения приема КОК.

Эффективность гормональных контрацептивов может быть снижена при одновременном назначении дексаметазона (см. раздел 4.5.).

Пациенткам с нейтропенией, использующим в качестве контрацептивного средства подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, необходимо профилактически назначать антибиотики в связи с повышенным риском инфекционных осложнений в момент установки этих терапевтических систем, а также повышенным риском нерегулярных кровянистых выделений из половых путей.

Использование внутриматочных контрацептивных 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 у пациентки.

Тест на беременность (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) должен выполняться под наблюдением медицинского персонала для всех женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, *включая* и тех, кто полностью и непрерывно воздерживается от сексуальных отношений. В идеале, тест на беременность, назначение лечения и назначение препарата должны происходить в один и тот же день. Начало приема леналидомида женщинами с сохраненным репродуктивным потенциалом должна происходить не позднее 7 дней после назначения терапии.

До начала лечения

Тест на беременность выполняется под наблюдением медицинского персонала в день назначения лечения или за 3 дня до визита к лечащему врачу после того, как пациентка использовала эффективный метод контрацепции в течение не менее 4 недель. Результат теста должен подтвердить отсутствие беременности у пациентки к моменту начала терапии.

Продолжение и окончание лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тесты на беременность должны выполняться под наблюдением медицинского персонала каждые 4 недели, включая 4 недели после окончания лечения, за исключением подтвержденной стерилизации маточных труб. Тесты выполняются в день назначения лечения или за 3 дня до визита к лечащему врачу.

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны передавать препарат Леналидомид-Тева другим лицам. Неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение по окончании лечения.

Пациенту не разрешается быть донором крови или спермы на протяжении всего лечения леналидомидом и в течение 1 недели после его окончания.

Обучающие материалы, ограничения в назначении и выдаче препарата

Чтобы помочь пациентам предотвратить воздействие леналидомида на плод, владелец регистрационного удостоверения предоставит медицинскому персоналу обучающие материалы, чтобы обосновать предостережения в отношении тератогенности леналидомида, рекомендовать контрацепцию перед началом терапии и разъяснить необходимость проведения тестов на беременность. Врач должен проинформировать пациентов мужского и женского пола о риске развития тератогенного эффекта леналидомида и строгих мерах по предупреждению беременности в соответствии с Программой контролируемого медицинского применения препарата Леналидомид-Тева. Врач должен обеспечить пациента обучающей брошюрой и карточкой пациента, а также иными эквивалентными инструкциями в соответствии с государственной системой карт пациентов. В идеале, тест на беременность, назначение лечения и выдача препарата должны происходить в один и тот же день. Выдача леналидомида женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом должна происходить не позднее 7 дней после назначения терапии. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом леналидомид может быть выдан/выписан максимально на срок до 4 недель, в то время как другим пациентам – на срок до 12 недель.

Другие особые указания и предупреждения при применении

Инфаркт миокарда (ИМ)

Имеются сообщения о случаях ИМ у пациентов, принимавших леналидомид, в частности, у лиц, имевших факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и в течение первых 12 месяцев комбинированного применения с дексаметазоном. В случае наличия факторов риска, включая, в первую очередь, тромбозы в анамнезе, необходимо контролировать состояние пациентов, а также предпринимать действия, направленные на возможное снижение воздействия факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемии).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Венозная и артериальная тромбоэмболии

Комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном ассоциировалась с повышенным риском венозных ТЭ (в основном, тромбозов глубоких вен и ТЭ легочной артерии). Этот риск был ниже при лечении леналидомидом в комбинации с мелфаланом и преднизолоном. Монотерапия леналидомидом пациентов с ММ и МДС ассоциировалась с меньшим риском венозной ТЭ (в основном, тромбозов глубоких вен и ТЭ легочной артерии), чем применение леналидомида у пациентов с ММ в составе комбинированной терапии (см. разделы 4.5. и 4.8.).

У пациентов с ММ одновременное применение леналидомида и дексаметазона ассоциировалось с повышенным риском артериальных ТЭ (в основном, ИМ и инсульта). Этот риск был ниже при лечении леналидомидом в комбинации с мелфаланом и преднизолоном. Риск артериальных ТЭ ниже у пациентов с ММ на фоне монотерапии, чем на фоне комбинированной терапии с леналидомидом. Необходимо наблюдать за пациентами, имеющими факторы риска развития ТЭ, в т. ч. тромбозы в анамнезе. Следует предпринимать меры по возможному снижению воздействия таких факторов риска как курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. Прогностическое значение также имеют тромбоэмболические осложнения в анамнезе, сопутствующая терапия эритропоэтином, заместительная гормональная терапия. Таким образом, препараты, обладающие эритропоэтической активностью, а также другие препараты, которые могут повышать риск развития тромбозов (например, гормонозаместительная терапия) должны назначаться с осторожностью пациентам с ММ, принимающим леналидомид вместе с дексаметазоном. Концентрация гемоглобина выше 12 г/дл предполагает прекращение терапии эритропоэтином.

Врачи и пациенты должны внимательно отслеживать клинические симптомы, свидетельствующие о возможной ТЭ. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения к врачу в случае появления таких симптомов как одышка, боль в грудной клетке, отек верхней или нижней конечности.

Рекомендуется профилактическое назначение противотромботической терапии, особенно пациентам, имеющим дополнительные факторы риска развития тромбоза. Решение о применении противотромботической терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска.

Если у пациента появились симптомы ТЭ, необходимо прекратить лечение леналидомидом и назначить стандартную антикоагулянтную терапию. После того, как состояние пациента стабилизируется на антикоагулянтной терапии, и симптомы ТЭ будут устранены, можно вновь начать лечение леналидомидом в той же дозе при благоприятной оценке

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

соотношения польза/риск. Пациенту следует продолжить антикоагулянтную терапию в течение всего дальнейшего лечения леналидомидом.

Нейтропения и тромбоцитопения

Тяжелыми дозолимитирующими токсическими явлениями леналидомида являются нейтропения и тромбоцитопения. Развернутый анализ крови, включая определение количества лейкоцитов, формулы крови, количества тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита необходимо выполнять до начала терапии, каждую неделю в течение первых 8 недель терапии леналидомидом и, затем, ежемесячно для мониторинга цитопений. При необходимости доза препарата может быть снижена (см. раздел 4.2.).

В случае развития нейтропении целесообразно назначение препаратов фактора роста. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать лечащему врачу о любом повышении температуры.

Пациентам и врачам рекомендуется отслеживать признаки и симптомы кровотечения, включая петехии и носовые кровотечения, особенно в случаях, когда одновременно применяемые лекарственные препараты способны повышать склонность к кровотечениям (см. раздел 4.8.).

Следует с осторожностью назначать леналидомид с другими миелодепрессивными препаратами.

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты после ТГСК с последующей поддерживающей терапией леналидомидом

В общем, нейтропения 4 степени наблюдалась с высокой частотой у пациентов на поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с группой плацебо (32,1% в сравнении с 26,7%, соответственно). НЛР в виде нейтропении, возникающие на фоне терапии и приводящие к прекращению приема леналидомида, были отмечены у 2,2-2,4% пациентов. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована с такой же частотой у пациентов на поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с группой плацебо (0,4% в сравнении с 0,5%, соответственно). Пациентов следует проинформировать о необходимости своевременно сообщать о фебрильных эпизодах, может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы (см. раздел 4.2.).

Тромбоцитопения 3 или 4 степени отмечалась чаще у пациентов на поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с группой плацебо в КИ, которые оценивали поддерживающую терапию леналидомидом у пациентов с ВДММ после ТГСК (37,5% против 30,3% [17,9% в сравнении с 4,1% после начала поддерживающей терапии] в КИ CALGB 100104 и 13,0% против 2,9% в КИ IFM 2005-02, соответственно).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нейтропению 4 степени реже наблюдали у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона (8,5%), чем у пациентов в группе сравнения, принимавших мелфалан, преднизолон и талидомид (МРТ) (15%). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени встречались с одинаковой частотой в группе леналидомид/дексаметазон (0,6%) и в группе сравнения (0,7%) (см. раздел 4.8.).

Тромбоцитопения 3 или 4 степени наблюдалась в меньшей степени в группе пациентов, получавших леналидомид/дексаметазон, чем в группе сравнения (8,1% против 11,1%, соответственно).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получающие леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном

Применение леналидомида с мелфаланом и преднизолоном в КИ у пациентов с ВДММ сопровождалось более высокой частотой нейтропении 4 степени (34,1%). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени наблюдались редко (1,7%) (см. раздел 4.8.). Применение комбинации леналидомида с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с ММ сопровождалось более высокой частотой тромбоцитопении 3 и 4 степени (40,4%) (см. раздел 4.8.).

Множественная миелома: пациенты, получившие как минимум одну линию терапии

Риск развития нейтропении 4 степени тяжести у пациентов с ММ, получивших как минимум одну линию терапии, при одновременном назначении леналидомида и дексаметазона очень высок (5,1% в группе пациентов, получавших леналидомид/дексаметазон, относительно 0,6% в группе пациентов, получавших плацебо/дексаметазон). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени тяжести регистрируются нечасто (см. раздел 4.8.). Высокая частота развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (9,9%) отмечается у пациентов с ММ при одновременном назначении леналидомида и дексаметазона (см. раздел 4.8.).

Миелодиспластические синдромы

У пациентов с МДС лечение леналидомидом чаще вызывало развитие нейтропении и тромбоцитопении 3 и 4 степени по сравнению с плацебо (см. раздел 4.8.).

Лимфома из клеток мантийной зоны

У пациентов с МКЛ нейтропения 3 и 4 степени развивалась чаще на фоне лечения леналидомидом, чем у пациентов контрольной группы (см. раздел 4.8.).

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны

Применение леналидомида в комбинации с ритуксимабом у пациентов с ФЛ и ЛМЗ связано с более высокой частотой развития нейтропении 3 или 4 степени тяжести по сравнению с пациентами, получающими плацебо/ритуксимаб. Невысокая частота развития фебрильной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

нейтропении и тромбоцитопении 3 или 4 степени тяжести наблюдалась как в группе леналидомид/ритуксимаб, так и в группе/плацебо (см. раздел 4.8.).

Заболевания щитовидной железы

Имеются сообщения о случаях гипотиреоза и гипертиреоза. Перед началом лечения следует оценить сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на функцию щитовидной железы. Рекомендуется проводить оценку функции щитовидной железы перед началом лечения и ее регулярный контроль на фоне применения препарата.

Периферическая нейропатия

Молекула леналидомида структурно схожа с молекулой талидомида, который известен своей способностью вызывать тяжелую периферическую нейропатию. Тем не менее, не отмечено повышенной частоты развития периферической нейропатии при лечении ВДММ на фоне лечения леналидомидом в комбинации с дексаметазоном или мелфаланом и преднизолоном, или при назначении монотерапии леналидомидом, или при длительном применении леналидомида.

Применение леналидомида в комбинации с внутривенным введением бортезомиба и дексаметазоном у пациентов с ММ связано с более высокой частотой развития периферической нейропатии. Частота развития периферической нейропатии была ниже при подкожном пути введения бортезомиба. Более подробная информация указана в разделе 4.8. и инструкции по медицинскому применению для лекарственного препарата бортезомиба.

Синдром «вспышки» опухоли (TFR) и синдром лизиса опухоли (TLS)

В связи с отчетливой антинеопластической активностью леналидомида возможно развитие TLS. На фоне лечения леналидомидом TLS и TFR наблюдались часто у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом и нечасто у пациентов с лимфомой. Были зарегистрированы и летальные исходы TLS во время применения леналидомида. Высокому риску развития TLS и TFR особенно подвержены пациенты, имеющие большую опухолевую массу до начала терапии. У таких пациентов нужно очень осторожно начинать терапию леналидомидом. За этими пациентами должно быть организовано постоянное наблюдение, особенно в течение первого цикла терапии или в процессе повышения дозы препарата, а также необходимо применение общепринятых профилактических мер. На фоне лечения леналидомидом пациентов с ММ в редких случаях сообщалось о развитии TLS, у пациентов с МДС развитие TLS не зарегистрировано.

Лимфома из клеток мантийной зоны

Рекомендуется постоянное наблюдение и контроль за симптомами TFR. Пациенты с установленным в ходе диагностики высоким международным прогностическим индексом (MIPI) или исходно генерализованной лимфоаденопатией (наличие, как минимум, одного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

очага диаметром > 7 см) могут иметь риск развития TFR. Синдром транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли может маскировать прогрессирование заболевания. Пациентам, у которых был диагностирован TFR 1 и 2 степени, были назначены глюкокортикостероиды, НПВП и/или наркотические анальгетики для купирования симптомов TFR. Решение о лечении TFR должно базироваться на индивидуальном подходе к оценке результатов клинического обследования пациента (см. разделы 4.2., 4.8.).

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны Рекомендуется постоянное наблюдение и контроль за симптомами TFR. Синдром транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли может маскировать прогрессирование заболевания. Пациентам, у которых был диагностирован TFR 1 и 2 степени, были назначены глюкокортикостероиды, НПВП и/или наркотические анальгетики для купирования симптомов TFR. Решение о лечении TFR должно базироваться на индивидуальном подходе к оценке результатов клинического обследования пациента (см. разделы 4.2., 4.8.).

Рекомендуется тщательный контроль и оценка TLS. Необходимо поддержание уровня жидкости в организме пациентов, профилактическое лечение TLS, а также проведение еженедельного развернутого биохимического анализа крови в течение первого цикла или дольше в соответствии с клиническими показаниями (см. разделы 4.2., 4.8.).

Опухолевая масса

Лимфома из клеток мантийной зоны

Леналидомид не рекомендуется применять у пациентов с большой массой опухоли при наличии альтернативных методов лечения.

Ранняя смертность

В КИ MCL-002 в целом выявлено заметное увеличение ранней (в течение 20 недель) смертности. Пациенты с исходно большой массой опухоли относятся к группе высокого риска ранней смерти (в течение 20 недель): в группе леналидомида ранняя смерть была зарегистрирована у 16 из 81 пациента (20%), а в контрольной группе – у 2 из 28 пациентов (7%). В течение 52 недель лечения эти показатели составили, соответственно, 40% (умерло 32 пациента из 81) и 21% (умерло 6 пациентов из 28).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

В КИ MCL-002 терапия леналидомидом была отменена у 11 из 81 пациентов с большой массой опухоли (14%) во время 1 цикла лечения, а в контрольной группе – у 1 пациента из 28 (4%).

Основной причиной отмены лечения у пациентов с большой массой опухоли в группе леналидомида во время 1 цикла было развитие НЛР у 7 пациентов из 11 (64%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Таким образом, пациенты с большой массой опухоли должны находиться под постоянным наблюдением для контроля за НЛР (см. раздел 4.8.), включая симптомы TFR. Рекомендации по изменению дозы препарата при развитии TFR приведены в разделе 4.2. Большая масса опухоли определяется при наличии у пациента, по меньшей мере, одного очага размером ≥ 5 см в диаметре либо 3 очагов ≥ 3 см.

Аллергические реакции

Имеются сообщения о случаях аллергических реакций/реакций повышенной чувствительности у пациентов, принимающих леналидомид (см. раздел 4.8.). В связи с тем, что имеются научные публикации о возможных перекрестных реакциях между леналидомидом и талидомидом, следует с особой тщательностью контролировать состояние пациентов, у которых в анамнезе есть указания на аллергические реакции в период лечения талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

На фоне применения леналидомида сообщалось о тяжелых кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственную кожную реакцию, сопровождающуюся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Лечащий врач должен проинформировать пациента о симптомах этих реакций и порекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае их развития. При появлении эксфолиативных или буллезных высыпаний на коже или подозрении на развитие SJS, или TEN, или DRESS следует немедленно прекратить применение леналидомида, лечение которым не следует возобновлять и после исчезновения кожных проявлений. Необходимость перерыва или отмены леналидомида следует рассмотреть в случае появления других видов кожных реакций в зависимости от их выраженности. Леналидомид нельзя назначать пациентам, у которых имеются в анамнезе указания на тяжелые кожные реакции на фоне применения талидомида.

Развитие первичных злокачественных опухолей другой локализации

В КИ отмечена более высокая частота возникновения первичных злокачественных опухолей другой локализации (ПОДЛ) у пациентов, ранее получавших лечение леналидомидом и дексаметазоном (3,98 на 100 человеко-лет) по сравнению с контрольной группой (1,38 на 100 человеко-лет). Неинвазивные ПОДЛ включали базалиому и плоскоклеточный рак кожи. Большая часть инвазивных ПОДЛ относилась к солидным опухолям.

В КИ у пациентов с ВДММ, которым не была показана ТГСК, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом и преднизолоном до прогрессирования, наблюдалось увеличение заболеваемости гематологическими ПОДЛ (ОМЛ, МДС) в 4,9 раза (1,75 на 100 человеко-лет) по сравнению с пациентами, получавшими мелфалан в комбинации с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

преднизолоном (0,36 на 100 человеко-лет). Увеличение заболеваемости солидными ПОДЛ в 2,12 раза отмечалось у пациентов, получавших леналидомид (9 циклов) в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (1,57 на 100 человеко-лет) по сравнению с мелфаланом в комбинации с преднизолоном (0,74 на 100 человеко-лет).

У пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования или в течение 18 месяцев, заболеваемость гематологическими ПОДЛ не увеличивалась (0,16 на 100 человеко-лет) по сравнению с приемом МРТ (0,79 на 100 человеко-лет).

Увеличение заболеваемости солидными ПОДЛ в 1,3 раза зарегистрировано у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования или в течение 18 месяцев (1,58 на 100 человеко-лет) по сравнению с приемом МРТ (1,19 на 100 человеко-лет).

У пациентов с ВДММ, получающих леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, частота развития гематологических ПОДЛ составляла 0,00-0,16 на 100 человеко-лет, а частота развития солидных ПОДЛ - 0,21-1,04 на 100 человеко-лет. Повышенный риск развития гематологических ПОДЛ на фоне приема леналидомида актуален также и для пациентов с ВДММ после трансплантации стволовых клеток. Хотя этот риск еще не полностью охарактеризован, его нужно иметь в виду, принимая решение о назначении леналидомида данной группе пациентов.

Частота гематологических ПОДЛ, главным образом, ОМЛ, МДС и В-клеточных лимфом (включая лимфому Ходжкина) составляла 1,31 на 100 человеко-лет для группы леналидомида и 0,58 на 100 человеко-лет для группы плацебо (1,02 на 100 человеко-лет для группы леналидомида после ТГСК и 0,60 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получали леналидомид после ТГСК). Частота развития солидных ПОДЛ составляла 1,36 на 100 человеко-лет для группы леналидомида и 1,05 на 100 человеко-лет для группы плацебо (1,26 на 100 человеко-лет для группы леналидомида после ТГСК и 0,60 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получали леналидомид после ТГСК).

Риск развития гематологических ПОДЛ следует учитывать перед назначением леналидомида как в комбинации с мелфаланом, так и непосредственно после применения (ВДМ)/ТГСК. Врачи должны внимательно обследовать пациентов с использованием стандартных диагностических методов для выявления ПОДЛ как перед началом терапии, так и в течение всего периода лечения. Лечение следует проводить согласно общепринятым рекомендациям.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Прогрессирование до ОМЛ при МДС с низким и промежуточным-1 риском

Кариотип

Исходные переменные, включая совокупность цитогенетических нарушений, предопределяют прогрессирование до ОМЛ у пациентов, зависимых от гемотрансфузий и демонстрирующих делецию 5q. В ходе комбинированного анализа двух КИ леналидомида у пациентов с МДС низкого и промежуточного-1 риска было отмечено, что пациенты со сложными цитогенетическими нарушениями демонстрировали самый высокий 2-летний кумулятивный риск прогрессирования до ОМЛ (38,6%). Прогнозируемая частота прогрессирования до ОМЛ в течение 2 лет у пациентов с изолированной делецией 5q составила 13,8% по сравнению с 17,3% у пациентов с делецией 5q и одним дополнительным цитогенетическим нарушением.

Соответственно, соотношение польза/риск терапии леналидомидом пациентов с МДС5q в сочетании с комплексом цитогенетических нарушений неизвестно.

Опухолевый протеин P53 (TP53)

Мутация TP53 возникает у 20-25% пациентов с МДС5q с низким риском и сопряжена с высоким риском прогрессирования до ОМЛ. При ретроспективном анализе КИ леналидомида при МДС низкого и промежуточного-1 риска (MDS-004) прогнозируемая частота прогрессирования до ОМЛ в течение 2 лет составляет 27,5% у пациентов с положительным результатом ИГХ- p53 (1% уровень отсечки сильного ядерного окрашивания с использованием иммуногистохимической оценки белка p53 в качестве заменителя мутационного статуса TP53) и 3,6% у пациентов с отрицательным результатом ИГХ-p53 (p = 0,0038) (см. раздел 4.8.).

Прогрессирование до других злокачественных опухолей при МКЛ

У пациентов с МКЛ ОМЛ, В-клеточные опухоли и немеланомный рак кожи являются идентифицированным риском.

Развитие первичных злокачественных опухолей другой локализации при ФЛ или ЛМЗ

В исследовании с участием пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и ЛМЗ не отмечалось повышения риска развития ПОДЛ в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с группой плацебо/ритуксимаб. Гематологические ПОДЛ ОМЛ возникли в 0,25 случаев на 100 человеко-лет в группе леналидомид/ритуксимаб и в 0,48 случаев на 100 человеко-лет в группе пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб. Частота возникновения гематологических и солидных ПОДЛ (за исключением немеланомного рака кожи) составила 0,74 случаев на 100 человеко-лет в группе леналидомид/ритуксимаб и 1,97 случаев на 100 человеко-лет в группе пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб, при медиане длительности периода наблюдений 29,8 месяцев (диапазон - от 0,5 до 51,3 месяца).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Немеланомный рак кожи является идентифицированным риском и включает плоскоклеточный рак и базальноклеточный рак кожи.

Врачам следует проводить мониторинг развития ПОДЛ у пациентов. При рассмотрении вопроса о терапии леналидомидом следует учитывать, как потенциальные преимущества леналидомида, так и риск возникновения ПОДЛ.

Нарушения со стороны печени

Печеночная недостаточность, включая случаи со смертельным исходом, была зарегистрирована у пациентов, получавших леналидомид в рамках комбинированной терапии: острая печеночная недостаточность, токсический гепатит, цитолитический гепатит, холестатический гепатит и смешанный цитолитический/холестатический гепатит. Механизмы тяжелой лекарственной гепатотоксичности остаются неизвестными, хотя в некоторых случаях предыдущее вирусное заболевание печени, исходное повышение активности ферментов печени и, возможно, лечение антибиотиками могут быть факторами риска.

Часто регистрировались функциональные отклонения печени, но обычно они были бессимптомными и обратимыми после прекращения терапии. После восстановления показателей до исходного уровня терапию можно возобновить в более низкой дозе.

Леналидомид выводится почками. Важно скорректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью, чтобы избежать достижения в плазме крови концентраций, которые могут повысить риск развития гематологических НЛР или гепатотоксичности. Рекомендуется контролировать функцию печени, особенно при наличии сопутствующего вирусного заболевания печени или указания на него в анамнезе, или при применении леналидомида в комбинации с препаратами, вызывающими нарушение функции печени.

Инфекция с нейтропенией или без таковой

Пациенты с ММ подвержены развитию инфекций, включая пневмонию. Более высокий уровень инфицирования наблюдался у пациентов с ВДММ, которым не показана трансплантация, на фоне лечения леналидомидом в комбинации с дексаметазоном, чем на фоне лечения МРТ, и у пациентов с ВДММ после ТГСК, которым проводили поддерживающую терапию леналидомидом в сравнении с плацебо. Инфекции ≥ 3 степени тяжести развивались в условиях нейтропении менее чем у одной трети пациентов. За пациентами с известными факторами риска инфицирования необходимо тщательно наблюдать. Всем пациентам рекомендуется незамедлительно обратиться к врачу при первых признаках инфекции (например, кашель, лихорадка и т. д.), что позволяет при раннем лечении снизить степень тяжести.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Реактивация вирусной инфекции

Сообщалось о случаях вирусной реактивации у пациентов на фоне терапии леналидомидом, включая серьезные случаи реактивации вируса опоясывающего лишая (Herpes zoster) или гепатита В (HBV).

В некоторых случаях реактивации вирусной инфекции наблюдался летальный исход.

В ряде случаев реактивация вируса опоясывающего лишая приводила к его диссеминации и развитию вирусного менингита или вирусного поражения глаз, которые требовали временной приостановки терапии леналидомидом или полного ее прекращения, и назначения соответствующей противовирусной терапии.

О реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших терапию леналидомидом и перенесших ранее гепатит В, сообщалось редко. У некоторых из этих пациентов реактивация вируса привела к развитию острой печеночной недостаточности, прекращению терапии леналидомидом и назначению противовирусных препаратов. До начала лечения леналидомидом всем пациентам следует провести тест на наличие вируса гепатита В. При получении положительного результата рекомендуется консультация гематолога. Следует соблюдать осторожность при лечении леналидомидом пациентов с HBV в анамнезе, включая и тех, у которых результаты теста на антитела к ядерному антигену HBV (HBc) положительные при отрицательном результате на HBsAg. Эти пациенты должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления симптомов активации инфекции HBV на протяжении всего курса лечения.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Сообщалось о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у пациентов, принимавших леналидомид, включая случаи с летальным исходом. Согласно сообщениям ПМЛ развивалась в период от нескольких месяцев до нескольких лет после начала лечения леналидомидом. В основном сообщалось о случаях 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 анализ спинномозговой жидкости на наличие ДНК вируса Джона Каннингема (вируса JC) с помощью метода полимеразной цепной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

реакции (ПЦР). В качестве альтернативы ПЦР-исследованию может быть проведена биопсия головного мозга для определения вируса JC. Отрицательный результат ПЦР-исследования на вирус JC 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 дальнейший прием леналидомида должен быть приостановлен до тех пор, пока диагноз ПМЛ не будет исключен. В случае подтверждения диагноза ПМЛ прием леналидомида должен быть окончательно прекращен.

Пациенты с ВДММ

Более высокий уровень непереносимости комбинированной терапии леналидомидом (НЛР 3 или 4 степени тяжести, серьезные НЛР, прекращение лечения) отмечался у пациентов старше 75 лет, с III стадией согласно международной системе стадирования (ISS), с суммой баллов по шкале ECOG >2 или КК < 60 мл/мин. Перед назначением леналидомида в комбинации с другими препаратами нужно тщательно оценить возможную переносимость этой терапии у пациентов с учетом их возраста, III стадии ISS, ECOG >2 или КК < 60 мл/мин (см. разделы 4.2., 4.8.).

Катаракта

С более высокой частотой катаракта отмечалась у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, особенно при длительной терапии. Рекомендуется регулярный контроль зрения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Эритропоэтические лекарственные средства, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоза, например, препараты для гормонозаместительной терапии, следует применять с осторожностью у пациентов с ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном (см. разделы 4.4. и 4.8.).

Пероральные контрацептивы

Не проводилось исследования лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами. Леналидомид не является индуктором ферментов. В исследовании *in vitro* на гепатоцитах человека леналидомид в различных концентрациях не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Поэтому на фоне монотерапии леналидомидом не предполагается индукции, приводящей к снижению эффективности препаратов, в т.ч. гормональных контрацептивов. Однако дексаметазон, являясь слабым/умеренным индуктором изофермента CYP3A4, вероятно, влияет и на другие ферменты, а также транспортеры. Нельзя исключить возможность снижения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

эффективности пероральных контрацептивов на фоне терапии. Поэтому следует предпринимать эффективные методы контрацепции (см. разделы 4.4. и 4.6.).

Варфарин

Не отмечено влияния леналидомида в дозе 10 мг, принимаемого многократно, на фармакокинетические параметры R- и S-варфарина при его однократном приеме. Одновременное однократное применение варфарина в дозе 25 мг с леналидомидом не влияло на фармакокинетику последнего. Однако, неизвестно, имеется ли взаимодействие при клиническом применении (сопутствующая терапия с дексаметазоном). Дексаметазон является слабым/умеренным индуктором ферментов, и его влияние на варфарин неизвестно. Рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина во время терапии леналидомидом.

Дигоксин

Одновременное назначение леналидомида в дозе 10 мг/сут увеличивало плазменную экспозицию дигоксина (0,5 мг однократно) на 14% с доверительным интервалом (ДИ) 90% [0,52%-28,2%]. Неизвестно, будет ли этот эффект иным в клинической ситуации (более высокие дозы леналидомида и сопутствующая терапия дексаметазоном). Поэтому на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина.

Статины

Существует повышенный риск рабдомиолиза в случае совместного применения статинов и леналидомида, что может объясняться суммированием действия этих препаратов. Необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение, особенно в первые недели лечения.

Дексаметазон

Одновременный однократный или многократный прием дексаметазона (40 мг один раз в день) не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида при его многократном приеме в дозе 25 мг один раз в день.

Взаимодействие с ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp)

Леналидомид *in vitro* является субстратом P-gp, но не ингибитором P-gp. Одновременное многократное применение сильного ингибитора P-gp, хинидина (600 мг два раза в день), или умеренного ингибитора P-gp/субстрата, темсиролимуса (25 мг), не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида (25 мг/сут). Фармакокинетика темсиролимуса не изменялась при совместном применении с леналидомидом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Учитывая наличие тератогенного потенциала применение леналидомида должно осуществляться в строгом соответствии с Программой контролируемого медицинского

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
ОТ 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применения препарата Леналидомид-Тева (см. раздел 4.4.), за исключением тех случаев, когда отсутствие репродуктивного потенциала у пациентки надежно подтверждено.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции. Если пациентка забеременела, применение леналидомида должно быть прекращено, пациентку необходимо направить на консультацию к врачу-тератологу для осмотра и клинических рекомендаций. В случае беременности женщины, являющейся сексуальным партнером пациента, получающего леналидомид, ее также необходимо направить к врачу-тератологу для осмотра и клинических рекомендаций.

Леналидомид содержится в семенной жидкости пациентов в период лечения в предельно низких концентрациях и не определяется у здоровых мужчин через 3 дня после прекращения применения препарата (см. раздел 5.2.). В качестве меры предосторожности, учитывая возможное снижение скорости выведения препарата у пациентов особых групп, например, при нарушении функции почек, все мужчины, принимающие леналидомид, должны пользоваться барьерными методами контрацепции в течение всего курса лечения, во время перерыва в лечении и в течение 1 недели после прекращения лечения в том случае, если сексуальный партнер – беременная женщина или женщина с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующая контрацепцию.

Беременность

Леналидомид – структурный аналог талидомида, который является известным тератогеном. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые жизнеугрожающие врожденные нарушения у плода.

Исследование влияния леналидомида на эмбриофетальное развитие проводилось на обезьянах, которым вводили препарат в дозах от 0,5 до 4 мг/кг/сут. Результаты этого исследования показали, что леналидомид вызывал развитие внешних дефектов, в т.ч. заращение анального отверстия и нарушение развития верхних и нижних конечностей (изогнутые, укороченные, деформированные, недоразвитые и/или частично отсутствующие конечности, олигодактилия и/или многопалость) у детенышей самок обезьян, которые получали препарат во время беременности. Также у единичных плодов наблюдалось повреждение внутренних органов (изменение цвета, красные очаги в различных органах, небольшая бесцветная масса выше атриовентрикулярного клапана, уменьшенный желчный пузырь, деформированная диафрагма).

Экспериментальные исследования леналидомида на обезьянах показали результаты, сходные с описанными ранее для талидомида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Вследствие ожидаемого тератогенного эффекта леналидомида его прием противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Неизвестно, поступает ли леналидомид в грудное молоко. В связи с этим, в период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено.

Фертильность

Результаты исследования репродуктивной функции, которое проводили на крысах с применением леналидомида в дозах до 500 мг/кг (эти дозы превышали приблизительно в 200-500 раз терапевтические дозы для человека, 25 мг и 10 мг, соответственно, в пересчете на площадь поверхности тела), не продемонстрировали нарушения фертильности или токсичности для организма родителей.

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

Леналидомид оказывает незначительное или умеренное воздействие на способность управлять транспортными средствами и работать с потенциально опасными механизмами. Во время лечения леналидомидом отмечались слабость, головокружение, сонливость, вертиго и нечеткость зрения. В связи с этим следует проявлять особую осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

В двух клинических исследованиях серьезной НЛР, которая наблюдалась чаще (≥ 5%) при приеме леналидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, была пневмония (5,9%)

Следующие НЛР регистрировались чаще у пациентов, принимавших леналидомид в комбинации с подкожным введением бортезомиба и дексаметазоном: периферическая нейропатия (35,2%), нейтропения (31,9%), тромбоцитопения (25,3%).

Следующие НЛР регистрировались чаще у пациентов, принимавших леналидомид в комбинации с внутривенным введением бортезомиба и дексаметазоном: периферическая нейропатия (54,8%), лимфопения (52,2%).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты после ТГСК с последующей поддерживающей терапией леналидомидом

Следующие серьезные НЛР наблюдались чаще (≥ 5%) на фоне поддерживающей терапии леналидомидом, чем плацебо:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

– пневмонии (10,6%)

– инфекционные заболевания легких (9,4%)

В двух КИ следующие НЛР регистрировались чаще у пациентов, принимавших леналидомид в рамках поддерживающей терапии, чем плацебо: нейтропения (60,8-71,9%), тромбоцитопения (23,5-61,6%), бронхит (47,4%), диарея (38,9-46,4%), назофарингит (34,8%), мышечные судороги (33,4%), лейкопения (18,8-31,7%), астения (29,7%), кашель (27,3%), инфекции верхних дыхательных путей (26,8%), сыпь (25,0%), гастроэнтерит (22,5%), лихорадка (20,5%), повышенная утомляемость (17,9%) и анемия (13,8%).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

Следующие серьезные НЛР наблюдались чаще (≥ 5%) при приеме леналидомида в комбинации с внутривенным введением бортезомиба и дексаметазоном, чем при приеме леналидомида в комбинации с дексаметазоном:

- снижение артериального давления (6,5%), инфекционные заболевания легких (5,7%), обезвоживание (5,0%)

Следующие НЛР встречались чаще на фоне приема леналидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, чем на фоне приема леналидомида в комбинации с дексаметазоном: повышенная утомляемость (73,7%), периферическая нейропатия (71,8%), тромбоцитопения (57,6%), запор (56,1%), гипокальциемия (50,0%).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона

Серьезными НЛР, наблюдаемыми чаще (≥ 5%) при приеме леналидомида в комбинации с низкой дозой дексаметазона при непрерывном лечении (Rd) или лечении в течение 18 4-недельных циклов (Rd 18), чем на фоне приема мелфалана, преднизолона и талидомида (МРТ), были:

– пневмония (9,8%);

– почечная недостаточность (в т. ч. острая) (6,3%).

Из НЛР на фоне приема Rd или Rd18 чаще, чем на фоне МРТ наблюдались: диарея (45,5%), повышенная утомляемость (32,8%), боль в спине (32,0%), астения (28,2%), бессонница (27,6%), сыпь (24,3%), снижение аппетита (23,1%), кашель (22,7%), лихорадка (21,4%), а также мышечные судороги (20,5%).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном

Серьезными НЛР, более часто (≥ 5%) наблюдаемыми при приеме мелфалана, преднизолона и леналидомида с последующей поддерживающей терапией леналидомидом (MPR+R) или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2023 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

при приеме мелфалана, преднизолона и леналидомида с последующей поддерживающей терапией плацебо (MPR+R), чем при приеме мелфалана, преднизолона и плацебо с последующей поддерживающей терапией плацебо (MPp+p), были:

– фебрильная нейтропения (6,0%);
– анемия (5,3%).

Из НЛР чаще наблюдались при приеме MPR+R или MPR+p, чем при приеме MPp+p: нейтропения (83,3%), анемия (70,7%), тромбоцитопения (70,0%), лейкопения (38,8%), запор (34,0%), диарея (33,3%), сыпь (28,9%), лихорадка (27,0%), периферические отеки (25,0%), кашель (24,0%), снижение аппетита (23,7%) и астения (22,0%).

Множественная миелома: пациенты, получившие как минимум одну линию терапии

К серьезным НЛР, зарегистрированным на фоне применения леналидомида/дексаметазона чаще, чем на фоне плацебо/дексаметазона, относились:

– венозная тромбоэмболия (ТЭ) (тромбоз глубоких вен, ТЭ легочной артерии);
– нейтропения 4 степени тяжести.

Следующие НЛР у пациентов с ММ встречались чаще на фоне приема леналидомида и дексаметазона, чем на фоне приема плацебо и дексаметазона: повышенная утомляемость (43,9%), нейтропения (42,2%), запоры (40,5%), диарея (38,5%), мышечные судороги (33,4%), анемия (31,4%), тромбоцитопения (21,5%) и сыпь (21,2%).

Миелодистастические синдромы

Большинство НЛР, как правило, развивались в течение первых 16 недель лечения леналидомидом.

Серьезные НЛР включали:

– венозную ТЭ (тромбоз глубоких вен, ТЭ легочной артерии);
– нейтропению 3 или 4 степени тяжести, фебрильную нейтропению и тромбоцитопению 3 или 4 степени тяжести.

НЛР, которые наблюдались наиболее часто при лечении леналидомидом были следующие: нейтропения (76,8%), тромбоцитопения (46,4%), диарея (34,8%), запор (19,6%), тошнота (19,6%), зуд (25,4%), сыпь (18,1%), повышенная утомляемость (18,1%) и мышечные судороги (16,7%).

Лимфома из клеток мантийной зоны

Серьезные НЛР, которые наблюдались чаще в группе леналидомида были представлены:
нейтропенией (3,6%)
- ТЭ легочной артерии (3,6%)
- диареей (3,6%)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 33172
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Следующие НЛР развивались чаще в группе леналидомида: нейтропения (50,9%), анемия (28,7%), диарея (22,8%), повышенная утомляемость (21,0%), запор (17,4%), лихорадка (16,8%) и сыпь (включая аллергический дерматит) (16,2%).

Пациенты с исходно большой массой опухоли относятся к группе высокого риска ранней смерти.

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны

Следующие серьезные НЛР наблюдались чаще в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с группой плацебо/ритуксимаб:

- фебрильная нейтропения (2,8%)
- ТЭ легочной артерии (2,3%)

Следующие НЛР развивались чаще в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с группой плацебо/ритуксимаб (как минимум, на 2% чаще в одной группе, чем в другой): нейтропения (58%), диарея (31,3%), лейкопения (28,4%), запор (26,1%), повышенная утомляемость (21,6%) и лихорадка (21,0%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно в следующей градации: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), редко (> 1/10000, < 1/1000) и очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

НЛР были включены в соответствующую категорию в таблице ниже согласно максимальной частоте встречаемости в одном из основных КИ.

Сводная таблица НЛР на фоне монотерапии леналидомидом при множественной миеломе

Таблица 1 подготовлена по данным, полученным в ходе проведения КИ у пациентов с ВДММ после ТГСК, получавших поддерживающую терапию леналидомидом. Данные не корректировались для отражения большей продолжительности лечения леналидомидом (до прогрессирования) в сравнении с группой плацебо в основных КИ ММ.

Таблица 1. НЛР, зарегистрированные в КИ у пациентов с ММ, получавших поддерживающую терапию леналидомидом

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/ Частота	Нежелательны реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекции и инвазии	*Очень часто* Пневмония[1,a], инфекции верхних дыхательных путей, инфекции с нейтропенией, бронхит[1], грипп[1], гастроэнтерит[1], синусит, назофарингит, ринит *Часто*	*Очень часто* Пневмония[1,a], инфекции с нейтропенией *Часто* Сепсис[1,b], бактериемия, инфекционные заболевания легких[1], бактериальные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
ОТ 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Инфекции[1], инфекции мочевыводящих путей[1,2], инфекции нижних дыхательных путей, инфекционные заболевания легких	инфекции нижних дыхательных путей, бронхит[1], грипп[1], гастроэнтерит[1], опоясывающий лишай[1], инфекции[1]
Доброкачественные, злокачественные неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Часто* Миелодиспоатический синдром[1,2]	–
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Нейтропения[1,3], фебрильная нейтропения[1,3], тромбоцитопения[1,3], анемия, лейкопения[1], лимфопения	*Очень часто* Нейтропения[1,3], фебрильная нейтропения[1,3], тромбоцитопения[1,3], анемия, лейкопения[1], лимфопения *Часто* Панцитопения[1]
Нарушения метаболизма и питания	*Очень часто* Гипокалиемия	*Часто* Гипокалиемия, обезвоживание
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень часто* Парестезии *Часто* Периферическая нейропатия[6]	*Часто* Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	*Часто* ТЭ легочной артерии[1,2]	*Часто* Тромбоз глубоких вен[1,3,d]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Кашель *Часто* Одышка[1], ринорея	*Часто* Одышка[1]
Желудочно-кишечные нарушения	*Очень часто* Диарея, запор, боль в животе, тошнота *Часто* Рвота, боль в эпигастрии	*Часто* Диарея, рвота, тошнота
Нарушения со стороны печени желчевыводящих путей	*Очень часто* Отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени	*Часто* Отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь, сухость кожи	*Часто* Сыпь, кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечные судороги *Часто* Миалгия, скелетно - мышечная боль	–

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Общие нарушения и реакции в месте введения	*Очень часто* Повышенная утомляемость, астения, лихорадка	*Часто* Повышенная утомляемость, астения

[1] серьезные нежелательны реакции в КИ у пациентов с ВДММ после ТГСК
[2] относится только к серьезным нежелательным реакциям
[3] см. «Описание отдельных НЛР»
[a] обобщающий термин «пневмонии» включает следующие предпочтительные термины (ГГГ): бронхопневмония; долевая пневмония; пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci;* пневмония; пневмония, вызванная *Klebsiella* или *Legionella* или *Mycoplasma,* или *Pneumococci,* или *Streptococci,* вирусная пневмония, заболевание легких, пневмонит
[b] обобщающий термин «сепсис» включает следующие предпочтительные термины: бактериальный сепсис, сепсис, вызванный *Pneumococci* или *Staphylococci,* септический шок.
[c] обобщающий термин «периферическая нейропатия» включает следующие предпочтительные термины: периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, полинейропатия
[d] обобщающий термин «тромбоз глубоких вен» включает следующие предпочтительные термины: тромбоз глубоких вен, тромбоз, тромбоз вен

Сводная таблица НЛР для комбинированной терапии леналидомидом при множественной миеломе

Таблица 2 подготовлена по данным, полученным в ходе проведения КИ у пациентов с ММ, получавших комбинированную терапию леналидомидом. Данные не корректировались для отражения большей продолжительности лечения леналидомидом (до прогрессирования) в сравнении с группами сравнения в основных КИ ММ (см. раздел 5.1.).

Таблица 2. НЛР, отмечавшиеся в КИ у пациентов с ММ, получавших леналидомид в комбинации с бортезомибом, дексаметазоном либо с мелфаланом и преднизолоном

Системно-органный класс/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/ Частота	Нежелательны реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекции и инвазии	*Очень часто* Пневмония[1,3], инфекции верхних дыхательных путей[3], бактериальные вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[3], назофарингит, фарингит, бронхит[3] *Часто* Сепсис[1,3], инфекционные заболевания легких, инфекции мочевыводящих путей[1], синусит[3]	*Часто* Пневмония[1,3], бактериальные вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[3], воспаление подкожной клетчатки[3], сепсис[1,3], инфекционные заболевания легких[1] бронхит[3], инфекции дыхательных путей[1], инфекции мочевыводящих путей[1], инфекционный энтероколит
Доброкачественные, злокачественные неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Нечасто* Базалиома[2,3], плоскоклеточный рак кожи[2,3*]	*Часто* Острый миелоидный лейкоз[3], миелодиспластический синдром[3], плоскоклеточный рак кожи[2,3,**] *Нечасто*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 221123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		Острый Т-клеточный лейкоз[3], базалиома[2,3], синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Нейтропения[1,2,3], тромбоцитопения[1,2,3], анемия[3], геморрагические нарушения[2], лейкопения, лимфопения *Часто* Фебрильная нейтропения[2,3], панцитопения[3] *Нечасто* Гемолиз, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия	*Очень часто* Нейтропения[1,2,3], тромбоцитопения[1,2,3], анемия[3], лейкопения *Часто* Фебрильная нейтропения[2,3], панцитопения[3], гемолитическая анемия *Нечасто* Гиперкоагуляция, коагулопатия
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нечасто* Реакции гиперчувствительности[2]	–
Эндокринные нарушения	*Часто* Гипотиреоз	–
Нарушения метаболизма и питания	*Очень часто* Гипокалиемия[1,3], гипергликемия, гипокальциемия[3], гипонатриемия[3], обезвоживание[1], снижение аппетита[1], снижение массы тела *Часто* Гипомагниемия, гиперурикемия, гиперкальциемия[4]	*Часто* Гипокалиемия[1,3], гипергликемия, гипокальциемия[3], сахарный диабет[3], гипофосфатемия, гипонатриемия[3], гиперурикемия, подагра, обезвожиание[1] снижение аппетита, снижение массы тела
Психические нарушения	*Очень часто* Депрессия, бессоница *Нечасто* Потеря либидо	*Часто* Депрессия, бессоница
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень часто* Периферическая нейропатия[1] парестезии, головокружение[1], тремор, извращение вкуса, головная боль *Часто* Атаксия, нарушение равновесия, обморок[1], невралгия, дизестезия	*Очень часто* Периферическая нейропатия[1] *Часто* Инсульт[3], головокружение[1], обморок[1], невралгия *Нечасто* Внутричерепное кровоизлияние[2], транзиторная ишемическая атака, ишемия головного мозга
Нарушения со стороны органа зрения	*Очень часто* Катаракта, нечеткость зрительного восприятия	*Часто* Катаракта *Нечасто*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Часто Снижение остроты зрения	Слепота
Нарушения со стороны слуха и лабиринта	*Часто* Глухота (в т.ч. тугоухость), шум в ушах	–
Нарушения со стороны сердца	*Часто* Фибрилляция предсердий[1,3], брадикардия *Нечасто* Аритмия, удлинение интервала QT, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия	*Часто* Острый инфаркт миокарда [2,3], фибрилляция предсердий[1,3], застойная сердечная недостаточность[3], тахикардия, сердечная недостаточность[1,3], ишемия миокарда[3]
Нарушения со стороны сосудов	*Очень часто* Тромбоэмболические нарушения[2], преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии[1,2,3], снижение артериального давления (АД)[1] *Часто* Повышение АД, экхимозы[1]	*Очень часто* Тромбоэмболические нарушения[2] преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии[1,2,3], снижение АД, повышение АД *Часто* Васкулит *Нечасто* Ишемия, периферическая ишемия, тромбоз внутричерепного венозного синуса
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Одышка[1,3], носовое кровотечение[2], кашель Часто Дисфония	*Часто* Респираторный дистресс-синдром[3], одышка[1,3], плевритическая боль в грудной клетке[1], гипоксия[1]
Желудочно-кишечные нарушения	*Очень часто* Запор[3], диарея[1,3], боль в животе[1], тошнота, рвота[1], диспепсия, сухость во рту, стоматит *Часто* Желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингвальное кровотечение и кровотечение при пептической язве)[1,2], дисфагия *Нечасто* Колит, тифлит	*Часто* Желудочно-кишечное кровотечение [1,2,3], непроходимость тонкого кишечника[1], диарея[1], запор[1], боль в животе[1], тошнота, рвота[1]
Нарушения со стороны печени желчевыводящих путей	*Очень часто* Повышение активности аланинаминотрансферазы	*Часто* Холестаз[3], гепатотоксичность,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	(АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) *Часто* Гепатоцеллюлярное повреждение[1], отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени[3], гипербилирубинемия *Нечасто* Печеночная недостаточность[2]	гепатоцеллюлярное повреждение[1], повышение активности АЛТ, отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени[3] *Нечасто* Печеночная недостаточность[2]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь[1], кожный зуд *Часто* Крапивница, гипергидроз, сухость кожи, гиперпигментация кожи, экзема, эритема *Нечасто* Лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями[1], Нарушение цвета кожи, реакции фотосенсибилизации	*Часто* Сыпь *Нечасто* Лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями[1]
Нарушения со стороны мышечной , скелетной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечная слабость, мышечные судороги, боль в костях[3], боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани (включая боль в спине[1,3]), боль в конечностях, миалгия, артралгия[1] *Часто* Припухание суставов	*Часто* Мышечная слабость[1], боль в костях[1], боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани (включая боль в спине[1,3]) *Нечасто* Припухание суставов
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Очень часто* Почечная недостаточность (включая острую[1,3] *Часто* Гематурия[2], задержка мочи, недержание мочи *Нечасто* Приобретенный синдром Фанкони	*Нечасто* Тубулярный почечный некроз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	*Часто* Эректильная дисфункция	–
Общие расстройства нарушения и реакции в месте введения	*Очень часто* Повышенная утомляемость[1,3], отеки (включая	*Очень часто* Повышенная утомляемость[1,3]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	периферические), лихорадка[1,3], астения, гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль и озноб) *Часто* Боль в грудной клетке[1,3], летаргия	*Часто* Периферические отеки, лихорадка[1,3], астения
Лабораторные и инструментальные данные	*Очень часто* Повышение активности щелочной фосфатазы в крови *Часто* Повышение концентрации С-реактивного белка	–
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	*Часто* Падение, ушиб[2]	–

[1] НЛР, отмеченные как «серьезные» в КИ у пациентов с ВДММ, получавших леналидомид в комбинации с бортезомидом и дексаметазоном.
[2] См. «Описание отдельных НЛР»
[3] НЛР. отмечается как «серьезные» в КП у пациентов с ММ. получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном либо с мелфаланом и преднизолоном
[4] Относится только к серьёзным НЛР
[*] Плоскоклеточный рак кожи отмечался в ходе КИ у пациентов с ММ, ранее леченых леналидомидом/дексаметазоном в сравнении с контрольной группой
[**] Плоскоклеточный рак кожи был зарегистрирован в КИ у пациентов с ВДММ, получавших леналидомид/дексаметазон в сравнении с контрольной группой

Сводная таблица НЛР на фоне монотерапии леналидомидом

Таблица 3 и Таблица 4 подготовлены по данным, полученным в ходе проведения основных КИ у пациентов с МДС и МКЛ, получавших монотерапию леналидомидом.

Таблица 3. НЛР, зарегистрированные в КИ у пациентов с МДС, получавших леналидомид[4]

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/ Частота	Нежелательны реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекции и инвазии	*Очень часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[2]	*Очень часто* Пневмония[2] *Часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[2], бронхит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Тромбоцитопения[1,2], нейтропения[1,2], лейкопения	*Очень часто* Тромбоцитопения[1,2], нейтропения[1,2], лейкопения *Часто* Фебрильная нейтропения[1,2]
Эндокринные нарушения	*Очень часто* Гипотиреоз	–

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения метаболизма и питания	*Очень часто* Снижение аппетита *Часто* Перегрузка железом, снижение массы тела	*Часто* Гипокалиемия[2], снижение аппетита
Психические нарушения	–	*Часто* Изменение настроения[1,3]
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень часто* Головокружение, головная боль *Часто* Парестезии	–
Нарушения со стороны сердца	–	*Часто* Острый ИМ[1,2], фибрилляция предсердий[2], сердечная недостаточность[2]
Нарушения со стороны сосудов	*Часто* Повышение АД, гематома	*Часто* Венозные тромбоэмболические осложнения, преимущественно тромбоз глубоких вен и ТЭ легочной артерии[1,2]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Носовое кровотечение[1]	
Желудочно-кишечные нарушения	*Очень часто* Диарея[2], боль в животе (включая эпигастральную область), тошнота, рвота, запор *Часто* Сухость во рту, диспепсия	*Часто* Диарея[2], тошнота, зубная боль
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Часто* Отклонения от нормы значений функциональных проб печени	*Часто* Отклонения от нормы значений функциональных проб печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь, сухость кожи, зуд	*Часто* Сыпь, зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечные судороги, костно-мышечная боль (в т.ч. боль в спине[2] и боль в конечностях), артралгия, миалгия	*Часто* Боль в спине[2]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		*Часто* Почечная недостаточность[2]
Общие нарушения и реакции в месте введения	*Очень часто* Повышенная утомляемость, периферические отеки,	*Часто* Лихорадка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, фарингит, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль)	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	–	*Часто* Падение

[1] См. подраздел «Описание отдельных НЛР.
[2] НЛР, зарегистрированные как «серьезные» в ходе КИ МДС.
[3] Изменение настроения было зарегистрировано как частое серьезное НЛР в ходе КИ фазы III МДС; оно не было отмечено как НЛР 3 или 4 степени тяжести.
[4] Алгоритм, применяемый для МДС:
МДС в КИ фазы III (двойная слепая популяция для оценки безопасности, различие между леналидомидом 5/10 мг и плацебо по первоначальному режиму дозирования отмеченное как минимум у 2 пациентов):
– все НЛР, регистрируемые входе лечения у > 5% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 2% разницей в долях между леналидомидом и плацебо;
– все НЛР, возникающие в ходе лечения, 3 и 4 степени тяжести у 1% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 1% разницей в долях между леналидомидом и плацебо;
– все НЛР, возникающие в ходе лечения у 1% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 1% разницей в долях между леналидомидом и плацебо.
МДС в КИ Фазы II:
– все НЛР, возникающие в ходе лечения у > 5% пациентов, получавших леналидомид;
– все НЛР, возникающие в ходе лечения, 3 и 4 степени тяжести у 1% пациентов, получавших леналидомид;
– все серьезные НЛР, возникающие в ходе лечения у 1% пациентов, получавших леналидомид.

Таблица 4. НЛР, отмеченные в КИ у пациентов с МКЛ, получавших леналидомид

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/ Частота	Нежелательны реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекции и инвазии	*Очень часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические инфекции)[2], назофарингит, пневмония[2] Часто Синусит	*Часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические инфекции)[2], пневмония[2]
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Часто* Синдром «вспышки» опухоли	*Часто* Синдром «вспышки» опухоли, плоскоклеточный рак кожи[1,2], базальноклеточная карцинома[1,2]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Тромбоцитопения[1], нейтропения[1,2], лейкопения[2], анемия[2] *Часто* Фебрильная нейтропения[1,2]	*Очень часто* Тромбоцитопения[1], нейтропения[1,2], анемия[2] *Часто* Фебрильная нейтропения[1,2], лейкопения[2]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения метаболизма и питания	*Очень часто* Снижение аппетита, снижение массы тела, гипокалиемия *Часто* Обезвоживание[2]	*Часто* Обезвоживание[2], гипонатриемия, гипокальциемия
Психические нарушения	*Часто* Бессоница	
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто* Дисгевзия, головная боль, периферическая нейропатия	*Часто* Периферическая сенсорная нейропатия, летаргия
Нарушения со стороны органа слуха н лабиринта	*Часто* Вертиго	
Нарушения со стороны сердца		*Часто* Острый инфаркт миокарда[1,2], сердечная недостаточность
Нарушение со стороны сосудов	*Часто* Снижение АД[2]	*Часто* Тромбоз глубоких вен[2], ТЭ легочной артерии[1,2], снижение АД[2]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Одышка[2]	*Часто* Одышка[2]
Желудочно-кишечные нарушения	*Очень часто* Диарея[2], тошнота[2], рвота[2], запор *Часто* Боль в животе[2]	*Часто* Диарея[2], боль в животе[2], запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь (включая аллергический дерматит), зуд *Часто* Ночная потливость, сухость кожи	*Часто* Сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечные судороги, боль в спине *Часто* Артралгия, боль в конечностях, мышечная слабость[2]	*Часто* Боль в спине, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		*Часто* Почечная недостаточность[2]
Общие нарушения и реакции в месте введения	*Очень часто* Повышенная утомляемость. астения[2],	*Часто* Лихорадка[2], астения[2], повышенная утомляемость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	периферические отеки, гриппоподобный синдром (включая лихорадку[2], кашель) *Часто* Озноб	

[1] См. раздел «Описание отдельных НЛР».
[2] НЛР, зарегистрированные как «серьезные» в ходе КИ МЛК.
Алгоритм, применяемый для МКЛ:
Контролируемое КИ фазы II МКЛ:
– все НЛР, возникающие в ходе лечения у> 5% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 2% разницей в долях между группой леналидомида и группой контроля
– все НЛР, возникающие в ходе лечения, 3 и 4 степени тяжести у >1 % пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с *1%* разницей в долях между группой леналидомида и группой контроля;
– все НЛР, возникающие в ходе лечения у >1 % пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 1% разницей в долях между группой леналидомида и группой контроля.
Исследование в одной группе КИ фазы II у пациентов с МКЛ:
– все НЛР, возникающие в ходе лечения у> 5% пациентов;
– все НЛР, возникающие в ходе лечения, 3 и 4 степени тяжести у 2 и более пациентов;
– все НЛР, возникающие в ходе лечения у 2 и более пациентов.

Сводная таблица НЛР для комбинированной терапии леналидомидом при фолликулярной лимфоме и лимфоме из клеток маргинальной зоны

Таблица 5 подготовлена по данным, полученным в ходе проведения основных КИ (NHL-007 и NHL-008) у пациентов с ФЛ или ЛМЗ, получавших комбинированную терапию леналидомидом с ритуксимабом.

Таблица 5. НЛР, отмеченные в КИ у пациентов с ФЛ или ЛМЗ, получавших леналидомид в комбинации с ритуксимабом

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Побочные реакции (суммарно)/ Частота	Побочные реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекции и инвазии	*Очень часто* Инфекция верхних дыхательных путей *Часто* Пневмония[2], грипп, бронхит, синусит, инфекции мочевыводящих путей	*Часто* Пневмония[2], сепсис[2], бронхит, гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Очень часто* Синдром «вспышки» опухоли[1] *Часто* Плоскоклеточный рак кожи[1,3]	*Часто* Базальноклеточная карцинома[1,2]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Нейтропения[1,2], анемия[2], тромбоцитопения[1,2], лейкопения[5] *Часто* Лимфопения[***]	*Очень часто* Нейтропения[1,2] *Часто* Анемия[2], тромбоцитопения[1,2], фебрильная нейтропения[2]. лейкопения[5], лимфопения[***]
Нарушения метаболизма и питания	*Очень часто* Снижение аппетита. гипокалиемия *Часто* Обезвоживание[2]	*Часто* Обезвоживание[2]. гиперкальциемия[2], снижение аппетита, гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперурикемия
Психические нарушения	*Часто* Депрессия, бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень часто* Головная боль, головокружение *Часто* Периферическая нейропатия, извращение вкуса	*Часто* Обморок
Нарушения со стороны сердца		*Часто* Фибрилляция предсердий[2]
Нарушения со стороны сосудов	*Часто* Снижение АД	*Очень часто* ТЭ легочной артерии[1,2], снижение АД
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Одышка[2], кашель *Часто* Боль в ротоглотке	*Часто* Одышка[2]
Желудочно-кишечные нарушения	*Очень часто* Боль в животе[2], диарея, запор, тошнота, рвота *Часто* Боль в верхней части живота, диспепсия, стоматит, сухость во рту	*Часто* Боль в животе[2], диарея, запор, стоматит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь[4], кожный зуд *Часто* Сухость кожи, ночная потливость, эритема	*Часто* Сыпь[4], кожный зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечные судороги, боль в спине, артралгия *Часто* Боль в конечностях, миалгия, боль в шее	*Часто* Боль в конечностях, боль в шее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		*Часто* Острая почечная недостаточность[2]
Общие нарушения и реакции в месте введения	*Очень часто* Лихорадка[2], повышенная утомляемость, астения, периферическая отеки *Часто* Озноб	*Часто* Повышенная утомляемость, астения
Лабораторные и инструментальные данные	*Часто* Снижение массы тела	*Часто* Повышение активности АЛТ

[1]См. «Описание отдельных НЛР»
Алгоритм, применяемый для ФЛ и ЛМЗ:
Контролируемое КИ Фазы III:

- НЛР в КИ NHL-007 - все НЛР, возникающие в ходе лечения у >5,0% пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, и с не менее чем на 2,0% большей частотой (%) в группе леналидомида по сравнению с контрольной группой - (популяция для оценки безопасности)
- НЛР 3-4 степени тяжести в КИ NHL-007 - все НЛР 3/4 степени тяжести, возникающие в ходе лечения не менее чем у 1,0% пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, и с не менее чем на 1,0% большей частотой в группе леналидомида по сравнению с контрольной группой - (популяция для оценки безопасности)
- Серьезные НЛР в КИ NHL-007 - все серьезные НЛР, возникающие в ходе лечения не менее чем у 1,0% пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, и с не менее чем на 1,0% большей частотой в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с контрольной группой - (популяция для оценки безопасности)
- Исследование в одной группе КИ фазы III у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой (иНХЛ):
- НЛР в КИ NHL-008 - все НЛР, возникающие в ходе лечения у> 5,0% пациентов
- НЛР 3-4 степени тяжести в КИ NHL-008 - все НЛР 3-4 степени тяжести, возникающие в ходе лечения у > 1,0% пациентов
- Серьезные НЛР в КИ NHL-008 - все серьезные НЛР, возникающие в ходе лечения у> 1,0% пациентов

[2]НЛР, отмеченные как «серьезные» в КИ у пациентов с ФЛ и ЛМЗ
[3]Относится только к серьезным НЛР
[4]Обобщающий термин «сыпь» включает следующие предпочтительные термины: сыпь, макулопапулезная сыпь, крапивница
[5]Обобщающий термин «лейкопения» включает следующие предпочтительные термины: лейкопения и снижение числа лейкоцитов
[***] Обобщающий термин «лимфопения» включает следующие предпочтительные термины: лимфопения и снижение числа лимфоцитов

Сводная таблица НЛР, отмеченных во время пострегистрационного применения

В дополнение к вышеуказанным НЛР, выявленным в ходе основных КИ, Таблица 6 подготовлена на основе объединенных пострегистрационных данных.

Таблица 6. НЛР, зарегистрированные в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших леналидомид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/Частота	Побочные реакции 3 и 4 степени тяжести/Частота
Инфекции и инвазии	*Неизвестно* Вирусные инфекции (включая опоясывающий лишай и реактивацию вируса гепатита В)	*Неизвестно* Вирусные инфекции (включая опоясывающий лишай и реактивацию вируса гепатита В)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы}		*Редко* Синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Неизвестно* Приобретенная гемофилия	
Нарушения со стороны иммунной системы	*Неизвестно* Отторжение трансплантанта паренхиматозных органов	
Эндокринные нарушения	*Часто* Гипертиреоз	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		*Неизвестно* Интерстициальный пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения		*Неизвестно* Панкреатит,. перфорация ЖКТ (включая прободение грыжи, перфорации кишечника и толстой кишки)[1]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Неизвестно* Острая печеночная недостаточность[1], токсический гепатит[1], цитолитический гепатит[1], смешанный цитолитический/ холестатический гепатит[1]	*Неизвестно* Острая печеночная недостаточность[1], токсический гепатит[1]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		*Нечасто* Ангионевротический отек *Редко* Синдром Стивенса-Джонсона[1], токсический эпидермальный некролиз[1] *Неизвестно* Лейкоцитокластический васкулит. лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями[1]

[1] См. «Описание отдельных НЛР»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Описание отдельных нежелательных реакций

Тератогенность

Леналидомид является структурным аналогом талидомида – активного вещества, обладающего тератогенным эффектом и вызывающего тяжелые жизнеугрожающие аномалии развития у человека. Леналидомид индуцировал у обезьян появление врожденных аномалий, схожих с описанными для талидомида (см. раздел 4.6.). Если леналидомид поступает в организм во время беременности, можно прогнозировать его тератогенный эффект.

Нейтропения и тромбоцитопения

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

Нейтропения 4 степени тяжести наблюдалась у 2,8% и 28,7% пациентов в исследованиях PETHEMA GEM2012 и IFM 2009, соответственно. Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести наблюдалась у 0,0% и 1,1 % пациентов в исследованиях PETHEMA GEM2012 и IFM 2009, соответственно.

Тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась у 6,3% и 18,5% пациентов в исследованиях PETHEMA GEM2012 и IFM 2009, соответственно.

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты после ТГСК с последующей поддерживающей терапией леналидомидом

Поддерживающая терапия леналидомидом после ТГСК чаще сопровождалась развитием нейтропении 4 степени, чем в группе плацебо (32,1% в сравнении с 26,7% [16,1% в сравнении с 1,8% после начала поддерживающей терапии] в ходе КИ CALGB 100104 и 16,4% в сравнении с 0,7% в КИ IFM 2005-02, соответственно). У 2,2% пациентов в КИ CALGB 100104 и 2,4% пациентов в КИ IFM 2005-02, соответственно, зарегистрирована нейтропения, которая привела к прекращению терапии леналидомидом. Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести развивалась со схожей частотой в группе поддерживающей терапии леналидомидом и группе плацебо в обоих КИ (0,4% в сравнении с 0,5% [0,4 % в сравнении с 0.5% после начала поддерживающей терапии] в КИ CALGB 100104 и 0,3% в сравнении с 0% в КИ IFM 2005-02, соответственно).

Поддерживающая терапия леналидомидом после ТГСК чаще вызывала развитие тромбоцитопении 3 или 4 степени тяжести, чем плацебо (37,5% против 30,3% [17,9% в сравнении с 4,1% после начала поддерживающей терапии] в ходе КИ CALGB 100104 и 13,0% в сравнении с 2,9% в КИ IFM 2005-02, соответственно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

В исследовании SWOG S0777 нейтропения 4 степени тяжести наблюдалась в группе RVd реже, чем в группе сравнения Rd (2,7% в сравнении с 5,9%). В группах RVd и Rd была зарегистрирована аналогичная частота развития фебрильной нейтропении 4 степени тяжести (0,0% в сравнении с 0,4%).

Тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась в группе RVd чаще, чем в группе сравнения Rd (17,2% в сравнении с 9,4%).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с дексаметазоном

При применении комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ВДММ отмечалось уменьшение частоты возникновения нейтропении 4 степени (8,5% в группе Rd (непрерывное лечение) и Rd18 (лечении в течение 18 4-недельных циклов) в сравнении с 15% в группе МРТ). Фебрильная нейтропения 4 степени наблюдалась нечасто (0,6% в группе Rd и Rd18 в сравнении с 0,7% в группе МРТ).

При применении комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ВДММ отмечалось уменьшение частоты возникновения тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (8,1% в группе Rd и Rd18 в сравнении с 11% в группе МРТ).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном

Применение леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с ВДММ сопровождалось более высокой частотой возникновения нейтропении 4 степени (34,1% в группе MPR+R/MPR+p) по сравнению с группой MPp+p (7,8%). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени тяжести наблюдались чаще (1,7% в группе MPR+R/MPR+p по сравнению с 0,0% в группе MPp+p).

Применение леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с ВДММ сопровождалось повышенной частотой возникновения тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (40,4% в группе MPR+R/MPR+p по сравнению с группой MPp+p (13,7%)).

Множественная миелома: пациенты, получившие как минимум одну линию терапии

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ММ сопровождалось повышением частоты развития нейтропении 4 степени тяжести (у 5,1% пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, по сравнению с 0,6% у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо). Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести у пациентов, принимавших комбинацию леналидомида с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

дексаметазоном, отмечалась нечасто – 0,6% (у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо – 0,0%).

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном при ММ сопровождалось повышением вероятности развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (9,9% и 1,4%, соответственно, у пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, относительно 2,3% и 0,0% у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо).

Пациенты с миелодиспластическим синдромом

У пациентов с МДС, получавших терапию леналидомидом, чаще развивалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести (74,6% у пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 14,9% у пациентов, получавших плацебо, в КИ фазы III). Случаи фебрильной нейтропении 3 и 4 степени тяжести отмечены у 2,2% пациентов в группе терапии леналидомидом, по сравнению 0,0% у пациентов в группе плацебо. Применение леналидомида чаще сопровождается развитием тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (у 37% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 1,5% пациентов, получавших плацебо, в КИ фазы III).

Пациенты с лимфомой из клеток мантийной зоны

У пациентов с МКЛ чаще развивалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести (у 43,7% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 33,7% пациентов в контрольной группе в КИ фазы II). Случаи фебрильной нейтропении 3 и 4 степени тяжести отмечены у 6,0% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 2,4% пациентов контрольной группы.

Пациенты с фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны

Применение леналидомида в комбинации с ритуксимабом при ФЛ или ЛМЗ связано с более высокой частотой развития нейтропении 3 или 4 степени тяжести (50% у пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, в сравнении с 12,8% у пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб). Все случаи нейтропении 3 или 4 степени тяжести были обратимы при прерывании терапии, снижении дозы и/или поддерживающем лечении факторами роста. Кроме того, нечасто наблюдалась фебрильная нейтропения (2,8% у пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, по сравнению с 0,6% у пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб).

Применение леналидомида в комбинации с ритуксимабом при ФЛ и ЛМЗ также связано с более высокой частотой тромбоцитопении степени 3 или 4 (2,3% у пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, по сравнению с 1,1% у пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Венозная тромбоэмболия

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ММ сопровождалось повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и ТЭ легочной артерии, в то время как в комбинации с мелфаланом и преднизолоном, а также у пациентов с ММ и МДС на фоне монотерапии леналидомидом этот риск был ниже (см. раздел 4.5.). Одновременное назначение эритропоэтических средств или наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе также могут увеличить риск ТЭ осложнений у данной группы пациентов.

Инфаркт миокарда

У пациентов, принимавших леналидомид, отмечались случаи развития ИМ, особенно при наличии известных факторов риска.

Геморрагические осложнения

Геморрагические осложнения указаны в соответствии с системно-органной классификацией, а именно, нарушения со стороны крови и лимфатической системы; нарушения со стороны нервной системы (внутричерепное кровоизлияние); со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (носовое кровотечение); со стороны желудочно-кишечного тракта (ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение); со стороны почек и мочевыводящих путей (гематурия); со стороны сосудов (экхимозы); травмы, интоксикации и осложнения манипуляций (ушиб).

Аллергические реакции

Имеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Сообщается о возможной перекрестной реакции между леналидомидом и талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

При применении леналидомида зарегистрированы случаи развития тяжелых кожных реакций: синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), токсического эпидермального некролиза (TEN) и лекарственной кожной реакции, сопровождающейся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Леналидомид не следует назначать пациентам, в анамнезе которых отмечались тяжелые формы сыпи при приеме талидомида (см. раздел 4.4.).

Первичные злокачественные опухоли другой локализации

Новые злокачественные новообразования, отмечавшиеся в КИ у пациентов с миеломой после применения комбинации леналидомида с дексаметазоном по сравнению с контролем, представляли собой, главным образом, базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Множественная миелома

Случаи ОМЛ наблюдались в КИ ВДММ у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом или сразу же после ВДМ/ТГСК (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОМЛ не наблюдался в КИ у пациентов с ВДММ, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном при сравнении с талидомидом в комбинации с мелфаланом и преднизолоном.

Миелодиспластические синдромы

Исходные переменные, включая сложные цитогенетические аномалии и TP53 мутации, ассоциировались с прогрессированием до ОМЛ у пациентов с МДС5q и зависимостью от гемотрансфузий (см. раздел 4.4.). Предсказуемая двухлетняя совокупная частота прогрессирования до ОМЛ составила 13,8% у пациентов с МДС5q по сравнению с 17,3% у пациентов с МДС5q и одной дополнительной цитогенетической аномалией, и 38,6% – у пациентов со сложным кариотипом. В ходе ретроспективного анализа КИ леналидомида при лечении МДС, предсказуемая двухлетняя частота прогрессирования до ОМЛ составила 27,5% у пациентов с положительным результатом ИГХ-p53 и 3,6% у пациентов с отрицательным результатом ИГХ-p53 (p = 0,0038). У пациентов с положительным результатом ИГХ-p53, частота прогрессирования до ОМЛ была ниже среди тех, которые достигли независимости от гемотрансфузий (11,1%), по сравнению с пациентами без такого ответа (34,8%).

Нарушения со стороны печени

В пострегистрационном периоде зарегистрированы следующие нарушения со стороны печени (частота неизвестна): острая печеночная недостаточность и холестаз (оба потенциально фатальные), токсический гепатит, цитолитический гепатит, смешанный цитолитический/холестатический гепатит.

Рабдомиолиз

Были отмечены редкие случаи рабдомиолиза, в некоторых из них леналидомид применяли совместно со статинами.

Заболевания щитовидной железы

Сообщалось о случаях возникновения гипотиреоза и гипертиреоза (см. раздел 4.4.).

Синдром «вспышки» опухоли (TFR) и синдром лизиса опухоли (TLS)

В ходе КИ MCL-002 примерно у 10% пациентов, получавших лечение леналидомидом, развился синдром TFR по сравнению с 0% в группе контроля. Большинство случаев возникло во время 1 цикла терапии; все они расценивались как связанные с терапией; и большинство случаев было 1 или 2 степени тяжести. Пациенты с установленным в ходе диагностики высоким международным прогностическим индексом (MIPI) или исходно генерализованной лимфоаденопатией (наличие, как минимум, одного очага диаметром > 7 см) могут иметь риск развития TFR. В КИ MCL-002 TLS зарегистрирован у 1 пациента в каждой из двух групп лечения. В дополнительном КИ MCL-001 примерно у 10% пациентов развился TFR; все они расценивались как связанные с терапией; и все были 1 или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

2 степени тяжести. Большинство случаев развивалось во время 1 цикла терапии. В КИ MCL-001 не отмечено случаев развития TLS (см. раздел 4.4.).

В исследовании NHL-007 развитие TFR было зарегистрировано у 19/176 (10,8%) пациентов в группе леналидомид/ритуксимаб и у 1/180 (0,6%) пациентов в группе плацебо/ритуксимаб. Большая часть случаев TFR (18 из 19) была зарегистрирована в группе леналидомид/ритуксимаб и возникла в течение первых двух циклов лечения. TFR степени 3 тяжести наблюдался у одного пациента из группы леналидомид/ритуксимаб и не наблюдался ни у одного пациента группы плацебо/ритуксимаб. В исследовании NHL-008 TFR наблюдался у 9/222 (4,1%) пациентов; (зарегистрированы 4 случая 1 степени тяжести и 5 случаев - 2 степени тяжести); один зарегистрированный случай был сочтен серьезным. В исследовании NHL-007 TLS возник у двух пациентов (1,1%) из группы леналидомид/ритуксимаб и не наблюдался ни у одного из пациентов с ФЛ, получавших плацебо/ритуксимаб; ни у одного пациента не зарегистрированы НЛР степени 3 или 4. В исследовании NHL-008 TLS возник у одного пациента (0,5 %). Это единственная НЛР была идентифицирована как серьезная НЛР 3 степени тяжести. В исследовании NHL-007 ни один из пациентов не прекратил терапию леналидомидом/ритуксимабом по причине возникновения TFR или TLS.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Перфорация желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована на фоне применения леналидомида. Перфорация желудочно-кишечного тракта может приводить к септическим осложнениям и фатальному исходу.

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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.9. Передозировка

Специального плана действий при передозировке леналидомида в настоящее время не выработано, несмотря на то, что в исследованиях по определению диапазона доз часть пациентов получала дозы до 150 мг, а в исследованиях воздействия однократной дозы – до 400 мг препарата. Токсические проявления, лимитировавшие величину дозы в этих исследованиях, были исключительно гематологическими.

В случае передозировки рекомендуется симптоматическая поддерживающая терапия.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AX04.

Механизм действия

Леналидомид обладает антинеопластическими (цитотоксическими), антиангиогенными, проэритропоэтическими и иммуномодулирующими свойствами. Леналидомид ингибирует пролиферацию определенных злокачественных гематопоэтических клеток, включая клетки ММ и гематопоэтические опухолевые клетки, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5 (5q), усиливает опосредованный Т-лимфоцитами и клетками-естественными киллерами (ЕК) иммунитет, увеличивает число ЕК Т-клеток, подавляет ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию эндотелиальных клеток и образование микрососудов, повышает продукцию фетального гемоглобина CD34+ стволовыми гемопоэтическими клетками, и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)) моноцитами. При миелодиспластическом синдроме с изолированной делецией 5q (МДС5q) леналидомид демонстрировал селективное ингибирование патологического клона, усиливая апоптоз клеток с изолированной делецией 5q.

Леналидомид связывается непосредственно с цереблоном, компонентом ферментного комплекса куллин-RING Е3 убиквитинлигазы, который включает белок-1 (DDB1), связывающийся с поврежденной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), куллин 4 (CUL4) и регулятор куллинов 1 (Rocl). В присутствии леналидомида цереблон связывает субстратные белки Aiolos и Ikaros, являющиеся факторами транскрипции в лимфоидных клетках, что приводит к их убинквитинированию и последующему распаду и обусловливает цитотоксический и иммуномодулирующий эффекты.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность леналидомида была изучена в 5 КИ фазы III при ВДММ, в 2 КИ фазы III при рецидивах рефрактерной ММ, в одном КИ фазы III и в одном КИ фазы II при МДС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

5.2. Фармакокинетические свойства

Леналидомид имеет в своей структуре асимметрический атом углерода, поэтому может существовать в виде двух оптически активных форм: S(-) и R(+). Леналидомид представляет собой рацемическую смесь. Леналидомид обычно лучше растворяется в органических растворителях, но имеет наилучшую растворимость в 0.1N буферном растворе соляной кислоты.

Абсорбция

После приема внутрь натощак здоровыми добровольцами леналидомид быстро всасывается; при этом максимальная концентрация достигается через 0,5-2 ч после однократного приема. У пациентов, а также здоровых добровольцев максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции (накоплению). В плазме крови относительные экспозиции S- и R-энантиомеров леналидомида составляют примерно 56% и 44%, соответственно. Применение препарата с пищей с высоким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов у здоровых добровольцев понижает степень всасывания, что приводит к уменьшению AUC примерно на 20%, а C_{max} на 50% в плазме крови. Однако в основных КИ препарата при лечении ММ и МДС, в которых были установлены эффективность и безопасность леналидомида, пациенты принимали препарат независимо от приема пищи. Таким образом, леналидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Результаты популяционного анализа фармакокинетических данных показали, что скорость всасывания леналидомида после приема внутрь аналогична у пациентов с ММ и МДС.

Распределение

In vitro связь (^{14}C)-леналидомида с белками плазмы крови была низкой, и в среднем, составляла 23% и 29% у пациентов с множественной миеломой и здоровых добровольцев, соответственно.

Леналидомид присутствует в семенной жидкости (< 0,01 % от дозы) после приема его в дозе 25 мг в день, но не определяется в семенной жидкости здоровых добровольцев спустя 3 дня после прекращения приема препарата (см. раздел 4.8.).

Биотрансформация

Результаты исследований метаболизма *in vitro* указывают, что изоферменты системы цитохрома Р450 не принимают участия в метаболизме леналидомида у человека, поэтому метаболические лекарственные взаимодействия при совместном применении леналидомида и препаратов, ингибирующих изоферменты системы цитохрома Р450, маловероятны. Результаты исследований *in vitro* демонстрируют отсутствие ингибирующего действия леналидомида на изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

CYP2D6, CYP2E1, CYP3A или UGT1A1. Таким образом, маловероятно, что леналидомид будет способствовать развитию любых клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном назначении с субстратами этих изоферментов.

По данным исследований *in vitro* леналидомид не является субстратом белка резистентности рака молочной железы человека (BCRP), переносчиков белка множественной лекарственной устойчивости (MRP): MRP1, MRP2 или MRP3, переносчиков органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3, полипептида-переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1), переносчиков органических катионов (OCT) OCT 1 и OCT 2, белка-переносчика семейства MATE (multidrug and toxin extrusion protein), MATE1, и оригинальных переносчиков органических катионов (OCTN), OCTN1 и OCTN2. Исследования *in vitro* показали, что леналидомид не оказывает ингибирующего действия на экспортирующую помпу солей желчных кислот (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT2.

Элиминация

Большая часть леналидомида выводится почками. Вклад почечной экскреции в общий клиренс у пациентов с нормальной функцией почек составлял 90%, а 4% леналидомида выводилось кишечником.

Леналидомид практически не метаболизируется в организме, так как 82% его дозы выделяется почками в неизмененном виде. Гидрокси-леналидомид и N-ацетил-леналидомид составляют 4,59% и 1,83% от экскретированной дозы, соответственно. Почечный клиренс леналидомида превышает скорость гломерулярной фильтрации, таким образом, процесс выведения имеет, в некоторой степени, и активный характер. При приеме в дозах (5-25 мг/сут) период полувыведения препарата составляет примерно 3 ч у здоровых добровольцев и от 3 до 5 ч у пациентов с ММ и МДС.

Лица пожилого возраста

Специальных КИ для оценки фармакокинетики леналидомида у пожилых пациентов не проводилось. Популяционный анализ, в который были включены фармакокинетические данные пациентов в возрасте от 39 до 85 лет, не выявил влияния возраста на клиренс леналидомида (экспозицию в плазме). Учитывая повышенную вероятность нарушения функций почек в пожилом возрасте, следует соблюдать осторожность при подборе дозы препарата и осуществлять тщательный контроль функции почек на фоне проведения терапии.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика леналидомида изучалась у пациентов с почечной недостаточностью, вызванной незлокачественными причинами. В этом исследовании для оценки функции почек использовали два метода: измерение почечного клиренса креатинина (КК) в течение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

24 ч и расчет КК по формуле Кокрофта-Голта. Результаты показали пропорциональное снижение общего клиренса препарата по мере снижения функции почек (< 50 мл/мин), в результате приводившее к повышению AUC. Значения AUC повышались примерно в 2,5, 4 и 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести и терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), соответственно, по сравнению с группой, объединяющей пациентов с нормальной функцией почек и пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. Период полувыведения леналидомида повышался примерно с 3,5 ч (у пациентов с КК > 50 мл/мин) до более 9 ч (у пациентов с КК < 50 мл/мин). При этом почечная недостаточность не влияла на абсорбцию леналидомида при приеме внутрь. Значения C_{max} не различались у здоровых добровольцев и пациентов с почечной недостаточностью. Примерно 30% препарата выводилось из организма в ходе 4-часового сеанса диализа. Рекомендации по изменению дозы препарата Леналидомид-Тева у пациентов с почечной недостаточностью приведены в разделе 4.2.

Печеночная недостаточность

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (N=16, общий билирубин в 1-1,5 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), или АСТ > ВГН) показал отсутствие влияния печеночной недостаточности легкой степени тяжести на клиренс леналидомида (экспозицию в плазме). Данных в отношении пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не получено.

Другие внутренние факторы

Популяционный анализ фармакокинетических данных показал отсутствие клинически значимого влияния массы тела (33-135 кг), пола, расы и вида онкогематологического заболевания (ММ или МДС) на клиренс леналидомида у взрослых пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

По результатам исследования острой токсичности минимальные летальные дозы леналидомида после введения внутрь составляли > 2000 мг/кг/сут у грызунов. Повторное пероральное введение препарата в дозах 75, 150 и 300 мг/кг/сут крысам в течение 26 недель вызывало обратимое, связанное с терапией повышение минерализации почечной лоханки при введении всех 3 доз, наиболее заметное у самок. Доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляла менее 75 мг/кг/сут, что примерно в 25 раз выше значения ежедневной экспозиции у человека, исходя из значения AUC. Повторное пероральное введение леналидомида обезьянам в дозах 4 и 6 мг/кг/сут в течение 20 недель приводило к гибели животных и развитию значимой токсичности (заметная потеря массы тела, уменьшение числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, геморрагии во многих органах, воспаление слизистой оболочки ЖКТ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

атрофия лимфатической системы и костного мозга). Повторное пероральное введение обезьянам леналидомида в дозах 1 и 2 мг/кг/сут в период до 1 года приводило к развитию обратимых изменений клеточного содержимого костного мозга, незначительному уменьшению соотношения миелоидных/эритроидных клеток и атрофии вилочковой железы. Незначительное снижение количества лейкоцитов отмечено при применении дозы леналидомида 1 мг/кг/сут, которая соответствует такой же дозе для человека, исходя из сравнений AUC.

В исследованиях мутагенности *in vitro* (тест оценки обратных мутаций на бактериях, анализ хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови человека, генотоксический тест на клетках мышиной лимфомы, исследование трансформации клеток эмбриона сирийского хомячка) и *in vivo* (микроядерный тест на крысах) не отмечено влияния препарата на генетическом или хромосомном уровне. Исследования канцерогенности препарата не проводили.

Исследования токсического влияния препарата на развитие эмбриона/плода ранее проводились на кроликах. В этих исследованиях кроликам внутрь вводили препарат в дозах 3, 10 и 20 мг/кг/сут. После применения препарата в дозах 10 и 20 мг/кг/сут отмечали дозозависимую агенезию средней доли легкого, а при введении дозы 20 мг/кг/сут – смещение почек. Хотя эти неблагоприятные явления наблюдались при применении доз, токсичных для беременных самок, они могут быть обусловлены прямым воздействием препарата. На фоне применения препарата в дозах 10 и 20 мг/кг/сут также отмечали изменения скелета и мягких тканей плода.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Кремния диоксид коллоидный безводный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 301)

Кроскармеллоза натрия (тип А)

Тальк

Крышечка и корпус капсулы:

Желатин

Титана диоксид, Е171

Железа оксид желтый, Е172 (для дозировки 10 мг)

Индигокармин, Е132 (для дозировок 10 мг, 15 мг)

Чернила SW-9008 черные

6.2. Несовместимость

Не применимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.09.2021 № 22173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул в блистер из ОПА/Алю/ПВХ//Алю. По 3 блистера с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонную пачку.

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

Не следует открывать или раздавливать капсулы. Если порошок леналидомида попадет на кожу, следует немедленно тщательно промыть кожу водой с мылом. Если леналидомид попадет на слизистые оболочки, их необходимо тщательно промыть водой.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке. Неиспользованный препарат рекомендуется возвратить в медицинское учреждение по окончании лечения.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

Дата первичной регистрации:

10. Дата пересмотра текста

Общая характеристика лекарственного препарата Леналидомид-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: http//www.eurasiancommission.org.