

## ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

##### Множинна мієлома

**Множинна мієлома (ММ)** – це злоякісна пухлина, що формується з лейкоцитів, а саме з плазматичних клітин. Плазматичні клітини допомагають боротися з інфекціями, виробляючи антитіла, які розпізнають і атакують бактерії. Множинна мієлома призводить до накопичення ракових клітин в кістковому мозку, де вони витісняють здорові клітини крові. Плазматичні клітини розмножуються в кістці кісткового мозку та може призвести до великої деструкції скелета з остеолітичними ураженнями, остеопенією, та/або патологічними переломами. Діагноз ММ часто підозрюють через одну (або більше) наступних клінічних проявів:

- Біль у кістках із літичними ураженнями, виявленими на звичайних скелетних плівках або інших методах візуалізації
- Підвищена концентрація загального сироваткового білка та/або присутність моноклонального білок в сечі або сироватці
- Системні ознаки або симптоми, що вказують на злоякісність, наприклад незрозуміла анемія
- Гіперкальціємія, яка є або симптоматичною, або виявляється випадково
- Гостра ниркова недостатність із м'яким аналізом сечі або рідко нефротичний синдром через одночасний амілоїдоз легкого ланцюга імуноглобуліну (AL).

Множинні мієломи є відносно рідкісним раком, на який припадає приблизно 1-2 відсотки всіх видів раку і трохи більше 17 відсотків гематологічних злоякісних новоутворень. Цей вид раку більше поширений у чоловіків, ніж у жінок, і частіше серед афроамериканців. ММ – це переважно захворювання літніх людей. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить від 65 до 74 років; лише 10 і 2 відсотки пацієнтів молодше 50 і 40 років відповідно ММ також дещо частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок (приблизно 1,4:1). ММ трапляється в усіх расах і в усіх географічних місцях. Захворюваність залежить від етнічної приналежності; захворюваність серед афроамериканців і темношкірого населення в два-три рази вища, ніж у білих населення в дослідженнях, проведених у Сполучених Штатах і Великобританії. Навпаки, ризик є нижче в японців і мексиканців

Дані реєстру спостереження, епідеміології та кінцевих результатів США оцінюють 34 000 нових випадків ММ і 13 000 смертей від ММ щорічно в США. Це корелює з щорічною захворюваністю приблизно 7 на 100 000 чоловіків і жінок на рік. Подібна захворюваність була зареєстрована в Канаді, районі Південної Темзи у Великобританії та в Європі взагалі. У всьому світі приблизно 180 000 випадків і 117 000 смертей на рік, віднесених до ММ.

Справжня захворюваність виглядає стабільною. Хоча деякі звіти передбачають збільшення захворюваності з часом, це, ймовірно, відображає збільшення використання рутинних лабораторних тестів, більше обізнаності про ММ, а також підвищення доступності та використання медичних закладів, особливо літніми людьми. База даних з округу Олмстед, штат Міннесота, задокументувала стабільність захворюваності з 1940-х до початку 21 століття

**Мієлодиспластичний синдром (МДС)** – це група злоякісних захворювань, при яких незрілі клітини крові в кістковому мозку не дозрівають і тому не перетворюються на здорові клітини крові. Мієлодиспластичний синдром пов'язується зі значною частотою захворюваності (можуть бути наявні такі симптоми, як відчуття втоми, задишка, легка кровотеча або часті інфекції) та високою смертністю. Враховуючи погану виживаність осіб з МДС, важливо ідентифікувати прогностичні фактори для кращої стратифікації пацієнтів за ризиком із метою ефективного лікування. Зв'язок інших супутніх захворювань із прогнозом МДС та потенційна взаємодія між різними супутніми захворюваннями є цікавою областю дослідження.

Мієлодиспластичні синдроми/новоутворення (МДС) спостерігаються переважно у літніх людей, але точна частота не визначена. Річна захворюваність на МДС становить приблизно 4 випадки на 100 000 осіб, згідно з даними Бази даних Сполучених Штатів з епіднадгляду, епідеміології та кінцевих результатів, середній вік при віці в 70 років, і ризик розвитку МДС зростає з віком. Початок захворювання до 50 років є незвичайним, за винятком МДС, пов'язаного з лікуванням. Рідкісні випадки МДС зареєстровано у дітей. У більшості категорій МДС переважають чоловіки, за винятком для МДС з 5q синдромом, що частіше зустрічається у жінок.

### **Лімфома з клітин мантийної зони**

Лімфома – це рак, який починається в клітинах імунної системи, які протидіють інфекціям, – лімфоцитах. Ці клітини знаходяться в лімфатичних вузлах, селезінці, тимусі, кістковому мозку та інших частинах тіла. Мантийноклітинна лімфома (МКЛ) – це рідкісна, як правило, агресивна лімфома, які швидко ростуть і, як правило, потребують негайного лікування. Її також називають лімфомою середнього або високого ступеня злоякісності, формою неходжкінської лімфони (НХЛ) (НХЛ — це злоякісне захворювання, яке починається з білих кров'яних тілець, що називаються лімфоцитами та є частиною імунної системи організму).

Зазвичай кістковий мозок складається з невеликих до лімфоїдних клітин середнього розміру, які експресують BCL2, CD5 і ядерний циклін D1 і не мають експресії CD23. Майже у всіх випадках є t(11;14) хромосомна транслокація, яка зливає CCND1 (який кодує циклін D1) і ген важкого ланцюга імуноглобуліну, що призводить до надмірної експресії цикліну D1. Більшість пацієнтів з МКЛ мають прогресивний стан стадії захворювання.

МКЛ зустрічається у 3–7 % пацієнтів з НХЛ у США та Європі, захворюваність оцінюється від 4 до 8 випадків на мільйон осіб на рік.

Захворюваність постійно зростає і особливо з віком. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 68 років. Приблизно три чверті пацієнтів з МКЛ є чоловіки, а білі люди хворіють майже вдвічі частіше, ніж темношкірі особи.

### **VI.2.2 Короткий опис переваг лікування**

Результати цього аналізу об'єднаних даних з двох рандомізованих досліджень (дослідження 1 і 2) для оцінки ефективності та безпеки леналідоміду. Ці багатоцентрові, багатонаціональні, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження порівнювали леналідомід плюс перорально пульсову терапію високими дозами дексаметазону з лише терапією дексаметазоном у пацієнтів із ММ, які отримували принаймні один курс лікування. Ці дослідження залучали пацієнтів з абсолютною кількістю нейтрофілів (ANC)  $\geq 1000/\text{мм}^3$ , кількість тромбоцитів  $\geq 75\ 000/\text{мм}^3$ , сироватковий креатинін  $\leq 2,5$  мг/дл, сироватковий SGOT/AST або SGPT/ALT  $\leq 3$  x верхня межа норми (ULN), і сироватковий прямиий білірубін  $\leq 2$  mg/dL.

В обох дослідженнях пацієнти в групі леналідоміду/дексаметазону приймали 25 мг леналідоміду перорально один раз на день з 1 по 21 день і відповідну капсулу плацебо один раз на день у дні з 22 по 28 кожного 28-денного циклу. Пацієнти в групі плацебо/дексаметазон приймали 1 капсулу плацебо в дні з 1 по 28 кожного 28-денного циклу. Пацієнти обох груп лікування приймали 40 мг дексаметазону перорально один раз на день у дні 1-4, 9-12 і 17-20 кожного дня 28-денний цикл для перших 4 циклів терапії.

Дозу дексаметазону було зменшено до 40 мг перорально один раз на день у дні 1–4 кожного 28-денного циклу після перших 4 циклів терапії. В обох дослідженнях лікування мало продовжуватися до прогресування хвороби.

В обох дослідженнях корекція дози була дозволена на основі клінічних і лабораторних даних. Було дозволено послідовне зниження дози до 15 мг на добу, 10 мг на добу та 5 мг на добу токсичність [див. Дозування та застосування (2.1)].

Таблиця 17 підсумовує базові характеристики пацієнтів і захворюванням в двох дослідженнях. В обох дослідженнях вихідні демографічні характеристики та характеристики, пов'язані з

хворобою, були порівнянними між групами леналідомід/дексаметазон і плацебо/дексаметазон.

Базові демографічні характеристики та характеристики, пов'язані із захворюваннями – дослідження 1 і 2

	<b>Дослідження 1</b>		<b>Дослідження 2</b>	
	Леналідомід/Декс N=177	Плацебо/Декс N=176	Леналідомід/Декс N=176	Плацебо/Декс N=175
<b>Характер-ка пацієнта</b>				
Вік (роки) Середнє Мін, Макс	64 36, 86	62 37, 85	63 33, 84	64 40, 82
Стать Ч.р Ж.р	106 (60%) 71 (40%)	104 (59%) 72 (41%)	104 (59%) 72 (41%)	103 (59%) 72 (41%)
Раса/етнічна приналежність Білі Темношкірі	141 (80%) 36 (20%)	148 (84%) 28 (16%)	172 (98%) 4 (2%)	175 (100%) 0 (0%)
Продуктивність 0-1 (EGOS)	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
<b>Характер-ка захворювання</b>				
Стадія множинної мієломи (Дьюри- Сальмон)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
β2- мікроглобулін ≤ 2.5 мг/L >2.5 мг/L	52 (29%) 125 (71%)	51 (29%) 125 (71%)	51 (29%) 125 (71%)	48 (27%) 127 (73%)
<b>Кільк-ть терапії</b>				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
<b>Вид терапії</b>				
Трансплантація стовбурних клітин	62%	61%	55%	54%
Талідомід	42%	46%	30%	38%
Дексаметазон	81%	71%	66%	69%
Бортезоміб	11%	11%	5%	4%
Мелфалан	33%	31%	56%	52%
Доксорубіцин	55%	51%	56%	57%

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях був час до прогресування (ЧТП). ТТП визначається як час від рандомізації до першої появи прогресуючого захворювання.

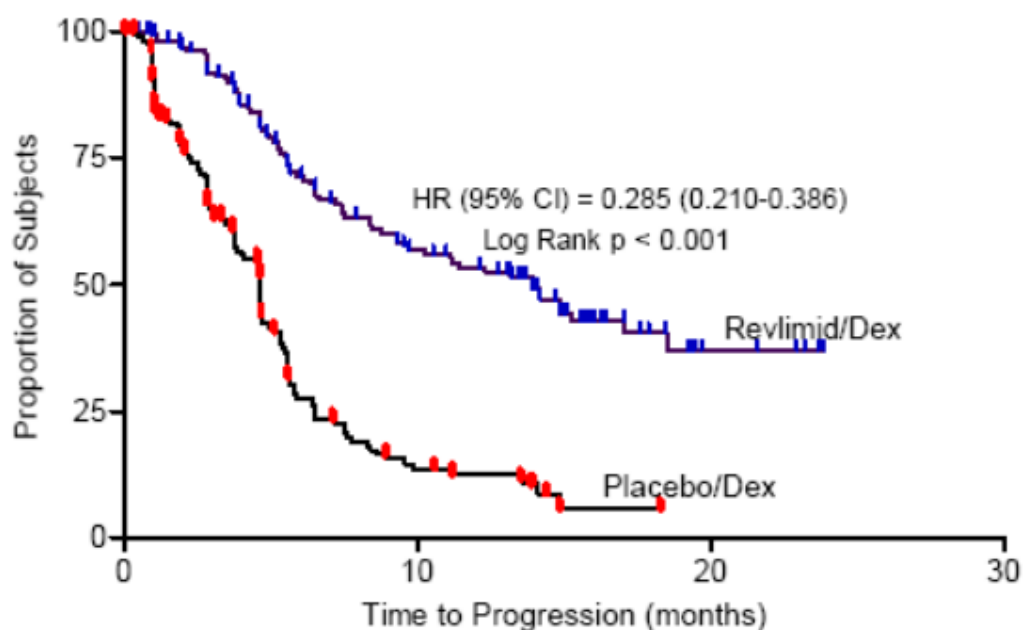
Попередньо запланований проміжний аналіз обох досліджень показав, що комбінація леналідомід/дексаметазон був значно кращим, ніж лише дексаметазон, для ТТП. Дослідження були розкритими, щоб дозволити пацієнтам у групі плацебо/дексаметазону отримувати

лікування комбінацією леналідомід/дексаметазон. Для обох досліджень розширені були проаналізовані дані подальшого виживання з кросоверами. У дослідженні 1 середній час виживання становив 39,4 місяці (95% ДІ: 32,9, 47,4) у групі леналідоміду/дексаметазону та 31,6 місяці (95% ДІ: 24,1, 40,9) у групі плацебо/дексаметазону з коефіцієнтом ризику 0,79 (95% ДІ: від 0,61 до 1,03). У дослідженні 2 середній час виживання становив 37,5 місяців (95% ДІ: 29,9, 46,6) у леналідомід/дексаметазон і 30,8 місяців (95% ДІ: 23,5, 40,3) у групі плацебо/дексаметазону з коефіцієнтом ризику 0,86 (95% ДІ: 0,65–1,14).

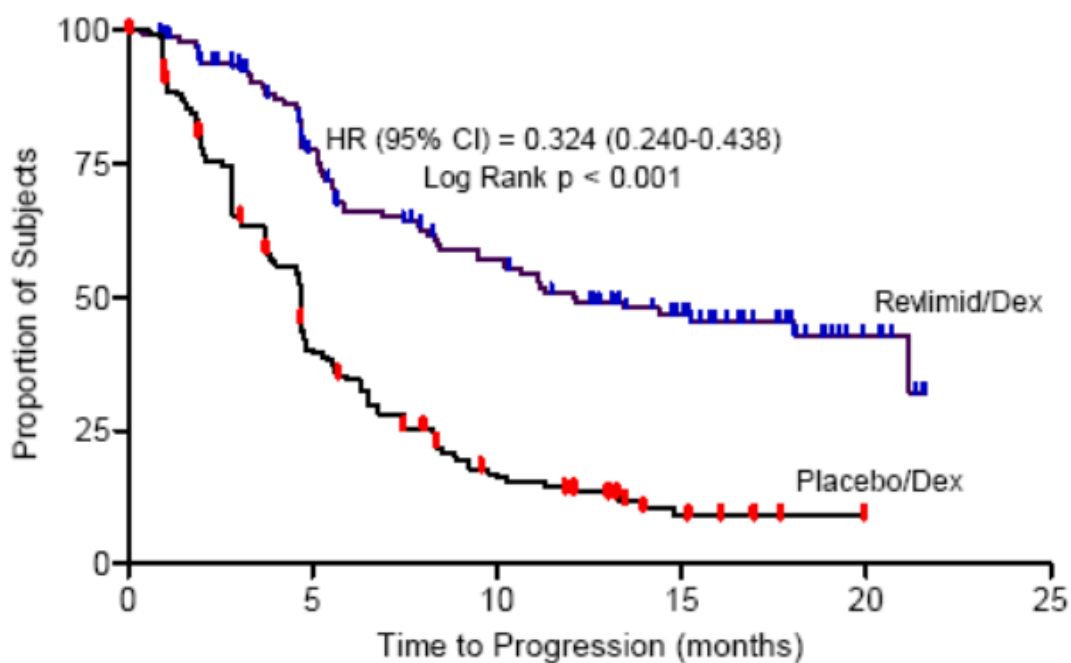
Результати ТТР у дослідженнях 1 і 2

	Дослідження 1		Дослідження 2	
	Леналідомід/Декс N=177	Плацебо/Декс N=176	Леналідомід/Декс N=176	Плацебо/Декс N=175
<b>ТТР</b>				
Події n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
Медіана ТТР в місяцях [95% CI]	13.9 [9.5, 18.5]	4.7 [3.7, 4.9]	12.1 [9.5, NE]	4.7 [3.8, 4.8]
Коефіцієнт ризик [95% CI]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
Значення р Тесту логарифмічного рангу	<0.001		<0.001	
<b>Відповідь</b>				
Повна відповідь (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
Часткова відповідь (CR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
Загальна відповідь (CR) n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
p-об'єм	<0.001		<0.001	
Odds співвідношення [95% CI]	6.38 [3.95, 10.32]		4.72 [2.98, 7.49]	

### Оцінка часу до прогресування Каплана-Майєра – Дослідження 1



### Оцінка часу до прогресування Каплана-Майєра – Дослідження 2



#### VI.2.3 Невідомі дані щодо користі від лікування

Діти будь-якого віку не вивчалися в клінічних дослідженнях, проведених для Ленангіо (Леналідомід). Через обмежені дані, Ленангіо не рекомендується застосовувати дітям.

## VI.2.4 Короткий опис проблем безпеки. Важливі виявлені ризики

### Важливі виявлені ризики

Ризик	Що відомо	Можливість попередження
<b>Тератогенність</b>	Леналідомід структурно пов'язаний з талідомідом. Талідомід є відомим людським тератогеном, що може призводити до важких, загрозливих для життя вроджених дефектів. Леналідомід у мавп викликає пороки розвитку, схожі на такі, які викликає талідомід. Якщо леналідомід приймається під час вагітності, то очікується його тератогенна дія.	Умов «Програми запобігання вагітності» повинні дотримуватися всі пацієнтки, за винятком наявності надійних свідчень того, що пацієнтка не має здатності до дітонародження, за допомогою наступних методів: Консультування Контрацепція Тест на вагітність Подальше лікування та закінчення лікування Освітні матеріали, обмеження на виписування та видачу
<b>Нейтропенія та серйозні інфекції</b>	ПР, що спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів із множинною мієломою, які отримували леналідомід в комбінації з дексаметазоном чи мелфаланом з преднізоном: Нейтропенія трапляється як ПР з частотою понад 1 з 10 пацієнтів.  Пацієнти з множинною мієломою схильні до розвитку інфекцій, включно з пневмонією.	Пацієнти повинні контролюватися на клінічні ознаки/симптоми і лабораторні дослідження.

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Можливість попередження</b>
<b>Для вперше діагностованої множинної мієломи</b>	У клінічних дослідженнях вперше діагностованої множинної мієломи в пацієнтів, що не підпадають під критерії для проведення трансплантації, спостерігається 4,9-кратне збільшення захворюваності гематологічними формами ДЗН (випадки ГМЛ, СЛП) у пацієнтів, що отримують леналідомід у комбінації з мелфаланом та преднізоном до прогресування (1,75 на 100 людино-років), порівняно з мелфаланом у комбінації з преднізоном (0,36 на 100 людино-років).	Пацієнти повинні контролюватися на клінічні ознаки/симптоми і лабораторні дослідження.
<b>Мантійно-клітинна лімфома (МКЛ) і фолікулярна лімфома (ФЛ): реакція пухлинного спалаху (РПС)</b>	Імуноопосередковані відповіді обумовлюють як основний механізм, який може бути пов'язано з протипухлинною активністю. У випадку огляду чотирьох пацієнтів з використанням леналідоміду, передбачається, що етіологія спалаху пухлини опосередкована підвищенням регуляції маркерів активації В-клітин, включаючи CD40, CD80, CD86, HLA-DR і експресія CD95 в клітинах ХЛЛ.	Слід спостерігати за пацієнтами та їх клінічними ознаками/симптомами та проводити лабораторні дослідження. При застосуванні стероїдів у перші дні захворювання спостерігалось зменшення тяжкості, але не у випадку захворюваності РПС. Частота РПС також виявляється нижчою, коли леналідомід використовується в комбінації з ритуксимабом і вищим секвенталом лікування офатумумабом.

#### **Важливі потенційні ризики**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (включно з причиною, через яку це вважається потенційним ризиком)</b>
<b>Аритмії серця, Серцева недостатність</b>	У дослідженнях множинної мієломи (ММ) які раніше лікувалися використовуючи Ленангіо асоціювався з підвищеним ризиком серцевих захворювань. Серцеві розлади, такі як фібриляція передсердь, серцева недостатність, застійна серцева недостатність і гостра серцева недостатність. Важливо відмітити, якщо пацієнт який має в анамнезі проблеми з серцем, високий кров'яний тиск, високий

	рівень холестерину, палить або курить, все це може збільшити ризик серцевих проблем
<b>Ішемічна хвороба серця (зокрема інфаркт міокарда)</b>	Інфаркт міокарда було зареєстровано в пацієнтів, які отримували леналідомід, особливо в тих, які мали виявлені фактори ризику.
<b>Застосування поза інструкцією</b>	Леналідомід використовується з дексаметазоном для лікування пацієнтів з множинною мієломою, які не підходять для отримання стовбурових клітин пересадка. Використання не за призначенням може привести до серйозних побічних реакцій

#### **Інформація відсутня**

Немає



## VI.2.5 Короткий опис заходів із мінімізації ризиків відносно проблем безпеки

Для Ленангіо (Леналідомід) є застерджена інструкція для медичного застосування ([www.drلز.com.ua](http://www.drلز.com.ua)), яка містить інформацію про застосування препарату, про ризики та рекомендації щодо мінімізації.

Запобіжні заходи, які містяться в цьому документі, відомі як планова мінімізація ризиків заходів. Додаткові заходи з мінімізації ризику Lenangio (леналідомід) перераховані нижче:

Проблеми безпеки	Додаткові заходи з мінімізації ризиків	Мета та обґрунтування	Короткий опис	Ключові моменти
<b>Тератогенність</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Посібник для лікарів</li> <li>- Посібник для пацієнтів</li> <li>- Керівництво для фармацевта</li> <li>- Форма інформованої згоди</li> </ul>	Пацієнти та особи, що здійснюють догляд, мають розуміти ризик тератогенності та знати процедури, необхідні для належного управління цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та тяжкість	<p>Власник реєстраційного посвідчення має узгодити деталі програми контрольованого доступу з Національним компетентним органом та повинен здійснювати таку програму на національному рівні, щоб гарантувати, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> До призначення препарату (при необхідності та за погодженням з Національним компетентним органом, до видачі) всім медичним працівникам, які мають намір призначати (та видавати) Леналідомід, надати Навчальний комплект медичного працівника, що містить наступне: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Навчальна брошура для медичних працівників</li> <li>o Навчальні брошури для пацієнтів</li> <li>o Навчальні брошури для фармацевтів</li> </ul> </li> </ul> <p>Форма інформованої згоди, яка має бути підписана пацієнтами</p> <p>Власник реєстраційного посвідчення має запровадити програму профілактики вагітності (ППВ) у кожній державі-члені.</p> <p>Деталі ППВ мають бути узгоджені з національними компетентними органами кожної держави-члена і введені в дію до початку випуску лікарського засобу.</p>	<p>Навчальний комплект медичного працівника має містити наступні елементи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Навчальна брошура для медичних працівників</li> <li><input type="checkbox"/> Коротка інформація про леналідомід</li> <li><input type="checkbox"/> Максимальна тривалість призначеного лікування <ul style="list-style-type: none"> <li>o 4 тижні для жінок дітородного потенціалу</li> <li>o 12 тижнів для чоловіків і жінок без дітородного потенціалу</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Необхідно уникати впливу на плід через тератогенність леналідоміду у тварин і очікуваний тератогенний ефект леналідоміду у людини</li> <li><input type="checkbox"/> Посібник із поводження з блистером або капсулою леналідоміду для медичних працівників та осіб, які здійснюють догляд</li> </ul>

<p><b>Нейтропенія та вторинні інфекції</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Посібник для лікарів</li> <li>- Посібник для пацієнтів</li> <li>- Керівництво для фармацевта</li> <li>- Форма інформованої згоди</li> <li>- Лист-звернення до медичних працівників</li> </ul>	<p>Пацієнти та особи, що здійснюють догляд, мають розуміти ризик нейтропенії та знати процедури, необхідні для належного управління цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та тяжкість</p>	<p>Власник реєстраційного посвідчення має узгодити деталі програми контрольованого доступу з Національним компетентним органом і повинен здійснювати таку програму на національному рівні, щоб гарантувати, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> До призначення препарату (при необхідності та за погодженням з Національним компетентним органом, до видачі) всім медичним працівникам, які мають намір призначати (та видавати) Леналідомід, надано Навчальний комплект медичного працівника, що містить наступне: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Навчальна брошура для медичних працівників</li> <li>o Навчальні брошури для пацієнтів</li> <li>o Навчальні брошури для фармацевтів</li> </ul> </li> <li>Форма інформованої згоди, яка має бути підписана пацієнтами</li> <li>- Лист-звернення до медичних працівників (<u>до запуску</u>)</li> <li>- Лист-звернення до медичних працівників має складатися з двох частин: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <input type="checkbox"/> Основний текст, узгоджений Комітетом із лікарських засобів для застосування у людини.</li> <li>- <input type="checkbox"/> Національні специфічні вимоги, узгоджені з Національним компетентним органом, щодо: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Поширення лікарського засобу</li> <li>o Процедури, що гарантують, що всі належні заходи були прийняті до відпуску леналідоміду</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Обов'язки медичних працівників, які мають намір призначати або відпускати леналідомід <ul style="list-style-type: none"> <li>o Необхідно надати всебічні консультації пацієнтам</li> <li>o Пацієнти мають бути здатні виконувати вимоги, що пред'являються до безпечного застосування леналідоміду</li> <li>o Необхідно надати пацієнтам відповідну навчальну брошуру для пацієнтів, карту пацієнта та/або еквівалентний інструмент</li> <li><input type="checkbox"/> Рекомендації з безпеки, що стосуються всіх пацієнтів <ul style="list-style-type: none"> <li>o Опис ризику загострення пухлинної реакції у пацієнтів з МКЛ та ФЛ</li> <li>o Опис ризику прогресування АМЛ у пацієнтів з МДС, включаючи показники захворюваності за результатами клінічних випробувань</li> <li>o Опис ризику, пов'язаного з СЗМ</li> <li>o Місцеві, специфічні для конкретної країни домовленості про видачу рецепта на леналідомід</li> <li>o Всі невикористані капсули мають бути повернуті фармацевту в кінці лікування</li> <li>o Пацієнт не має здавати кров під час лікування (у тому числі під час перерви у прийомі дози) та протягом щонайменше 7 днів після припинення прийому леналідоміду</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Опис ППВ та класифікація пацієнтів залежно від статі та дітородного потенціалу <ul style="list-style-type: none"> <li>o Алгоритм впровадження ППВ</li> <li>o Визначення жінок з дітородним потенціалом (ЖДП) та дії лікаря, який призначає лікування, якщо він не впевнений</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Другі первинні злоякісні новоутворення</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Посібник для лікарів</li> <li>- Посібник для пацієнтів</li> <li>- Керівництво для фармацевта</li> <li>- Форма інформованої згоди</li> </ul>	<p>Пацієнти та особи, що здійснюють догляд, мають розуміти ризик других первинних злоякісних новоутворень та знати процедури, необхідні для належного управління цим ризиком, щоб</p>	<p>Власник реєстраційного посвідчення має узгодити деталі програми контрольованого доступу з Національним компетентним органом і повинен здійснювати таку програму на національному рівні, щоб гарантувати, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> До призначення препарату (при необхідності та за погодженням з Національним компетентним органом, до видачі) всім медичним працівникам, які мають намір призначати (та видавати) Леналідомід, надано Навчальний комплект медичного працівника, що містить наступне:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Опис ППВ та класифікація пацієнтів залежно від статі та дітородного потенціалу <ul style="list-style-type: none"> <li>o Алгоритм впровадження ППВ</li> <li>o Визначення жінок з дітородним потенціалом (ЖДП) та дії лікаря, який призначає лікування, якщо він не впевнений</li> </ul> </li> </ul>

		мінімізувати його виникнення та тяжкість	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Навчальна брошура для медичних працівників</li> <li>o Навчальні брошури для пацієнтів</li> <li>o Навчальні брошури для фармацевтів</li> <li>Форма інформованої згоди, яка має бути підписана пацієнтом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Рекомендації з безпеки для жінок дітородного потенціалу</li> <li>o Необхідно уникати впливу на плід</li> <li>o Опис ППВ</li> <li>o Необхідна ефективна контрацепція (навіть якщо у жінки аменорея) і визначення ефективної контрацепції</li> <li>o Якщо їй потрібно змінити або припинити використання методу контрацепції, вона має повідомити про це:</li> <li><input type="checkbox"/> Лікаря, який призначає їй контрацептиви, слід повідомити, що вона приймає леналідомід</li> <li><input type="checkbox"/> Лікаря, який призначив леналідомід, слід повідомити, що вона припинила прийом або змінила спосіб контрацепції</li> <li>o Режим проведення тесту на вагітність</li> <li><input type="checkbox"/> Рекомендації щодо відповідних тестів</li> <li><input type="checkbox"/> Перед початком лікування</li> <li><input type="checkbox"/> Під час лікування, заснованого на методі контрацепції</li> <li><input type="checkbox"/> Після закінчення лікування леналідомідом</li> <li>o Необхідна негайна відміна леналідоміду при підозрі на вагітність</li> <li>o Необхідно негайно повідомити лікаря при підозрі на вагітність</li> <li><input type="checkbox"/> Поради з безпеки для чоловіків</li> <li>o Необхідно уникати впливу на плід</li> <li>o Необхідність використання презервативів, якщо сексуальна партнерка вагітна або є ЖДП, що не використовує ефективну контрацепцію (навіть якщо чоловік переніс вазектомію)</li> <li><input type="checkbox"/> Під час лікування леналідомідом</li> <li><input type="checkbox"/> Протягом щонайменше 7 днів після прийому останньої дози.</li> <li>o Він не повинен здавати сперму під час лікування (у тому числі під час перерви у прийомі дози) та протягом</li> </ul>
<b>При МКЛ (мантійноклітинна лімфома) і ФЛ (фолікулярна лімфома): РСП (реакція спалаху пухлини)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Навчальна брошура для медичних працівників</li> <li>- Інформація про те, де знаходиться Коротка характеристика лікарського засобу з останніми змінами</li> </ul>	Пацієнти та особи, що здійснюють догляд, мають розуміти ризик РСП (реакції спалаху пухлини) та знати процедури, необхідні для належного управління цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та тяжкість	<p>Власник реєстраційного посвідчення має узгодити деталі програми контрольованого доступу з Національним компетентним органом і повинен здійснювати таку програму на національному рівні, щоб гарантувати, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> До призначення препарату (при необхідності та за погодженням з Національним компетентним органом, до видачі) всім медичним працівникам, які мають намір призначати (та видавати) Леналідомід, надано Навчальний комплект медичного працівника, що містить наступне: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Навчальна брошура для медичних працівників</li> <li>o Навчальні брошури для пацієнтів</li> <li>o Навчальні брошури для фармацевтів</li> <li>Форма інформованої згоди, яка має бути підписана пацієнтами</li> </ul> </li> <li>- Лист-звернення до медичних працівників (до запуску)</li> <li>- Лист-звернення до медичних працівників має складатися з двох частин: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <input type="checkbox"/> Основний текст, узгоджений Комітетом із лікарських засобів для застосування у людини.</li> <li>- <input type="checkbox"/> Національні специфічні вимоги, узгоджені з Національним компетентним органом, щодо: <ul style="list-style-type: none"> <li>- o Поширення лікарського засобу</li> <li>- o Процедури, що гарантують, що всі належні заходи були прийняті до відпуску леналідоміду</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

				<p>щонайменше 7 днів після припинення лікування леналідомідом</p> <p>o Якщо його партнерка завагітніє під час прийому ним леналідоміду або незабаром після того, як він припинив прийом леналідоміду, він має негайно повідомити про це свого лікаря</p> <p><input type="checkbox"/> Вимоги в разі вагітності</p> <p>o Вказівка щодо негайної відміни леналідоміду при підозрі на вагітність, якщо пацієнт — жінка</p> <p>o Необхідно направити пацієнта до лікаря, який спеціалізується або має досвід роботи з тератологією та її діагностики, для оцінки та консультацій</p> <p>o Місцеві контактні дані для негайного повідомлення про будь-яку підозру на вагітність</p> <p><input type="checkbox"/> Місцеві контактні дані для повідомлення про побічні реакції</p> <p><input type="checkbox"/> Навчальні брошури для пацієнтів</p> <p>Навчальні брошури для пацієнтів мають бути трьох типів:</p> <p><input type="checkbox"/> Брошура для пацієнок дітородного потенціалу та їх партнерів</p> <p><input type="checkbox"/> Брошура для пацієнок без дітородного потенціалу</p> <p><input type="checkbox"/> Брошура для пацієнтів чоловічої статі</p> <p>Всі навчальні брошури для пацієнтів мають містити наступні елементи:</p> <p><input type="checkbox"/> Що леналідомід є тератогенним у тварин і, як очікується, буде тератогенним у людини</p> <p><input type="checkbox"/> Опис картки пацієнта та її необхідність</p> <p><input type="checkbox"/> Посібник з лікування леналідомідом для пацієнтів, осіб, які здійснюють догляд, та членів сім'ї</p> <p><input type="checkbox"/> Національні або інші застосовні спеціальні домовленості про видачу рецепта на леналідомід</p> <p><input type="checkbox"/> Що пацієнт не повинен давати</p>
--	--	--	--	--

				<p>леналідомід будь-якій іншій особі</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Що пацієнт не має здавати кров під час лікування (у тому числі під час перерви у прийомі дози) та протягом щонайменше 7 днів після припинення лікування леналідомідом</li> <li><input type="checkbox"/> Що пацієнт має повідомляти свого лікаря про будь-які побічні реакції</li> <li><input type="checkbox"/> Що всі невикористані капсули слід повернути фармацевту після закінчення лікування</li> <li><input type="checkbox"/> Що проводиться дослідження для збору інформації про безпеку лікарського засобу і контролю його належного застосування; і що пацієнти з МДС мають бути включені в дослідження до початка лікування леналідомідом</li> </ul> <p>Наступна інформація також має бути представлена у відповідній брошурі: Брошура для пацієнок дітородного потенціалу</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Необхідно уникати впливу на плід</li> <li><input type="checkbox"/> Опис ППВ</li> <li><input type="checkbox"/> Необхідна ефективна контрацепція та визначення ефективної контрацепції</li> <li><input type="checkbox"/> Що якщо їй потрібно змінити або припинити використання методу контрацепції, вона має повідомити про це:</li> <li>o Лікаря, який призначає їй контрацептиви, слід повідомити, що вона приймає леналідомід</li> <li>o Лікаря, який призначив леналідомід, слід повідомити, що вона припинила прийом або змінила спосіб контрацепції</li> <li><input type="checkbox"/> Режим проведення тесту на вагітність</li> <li>o Перед початком лікування</li> <li>o Під час лікування (включаючи перерви у прийомі дози), принаймні, кожні 4</li> </ul>
--	--	--	--	---

				<p>тижні, за винятком випадків підтвердженої стерилізації маткових труб</p> <p>o Після закінчення лікування</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Необхідна негайна відміна леналідоміду при підозрі на вагітність</li> <li><input type="checkbox"/> Необхідно негайно звернутися до лікаря при підозрі на вагітність</li> </ul> <p>Брошура для пацієнтів чоловічої статі</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Необхідно уникати впливу на плід</li> <li><input type="checkbox"/> Необхідне використання презервативів, якщо сексуальна партнерка вагітна або ЖДП не використовує ефективну контрацепцію (навіть якщо чоловік переніс вазектомію)</li> </ul> <p>o Під час лікування леналідомідом (включаючи перерви у прийомі дози)</p> <p>o Протягом щонайменше 7 днів після прийому останньої дози</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Якщо його партнерка завагітніє, він має негайно повідомити про це свого лікаря</li> <li><input type="checkbox"/> Він не повинен здавати сперму під час лікування (у тому числі під час перерви у прийомі дози) та протягом щонайменше 7 днів після припинення лікування леналідомідом</li> </ul> <p>Картка пацієнта або еквівалентний інструмент</p> <p>Картка пацієнта має містити наступні елементи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Підтвердження того, що було проведено відповідне консультування</li> <li><input type="checkbox"/> Документальне підтвердження статусу дітородного потенціалу</li> <li><input type="checkbox"/> Встановить прапорець (або подібну позначку), який лікар ставить, щоб підтвердити, що пацієнт використовує ефективну контрацепцію (якщо пацієнт — жінка дітородного потенціалу)</li> </ul>
--	--	--	--	--

				<p><input type="checkbox"/> Дати та результати тесту на вагітність</p> <p>Форми інформування про ризики</p> <p>Має бути 3 типи форм інформування про ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Жінки дітородного потенціалу</li> <li><input type="checkbox"/> Жінки без дітородного потенціалу</li> <li><input type="checkbox"/> Пацієнт чоловічої статі</li> </ul> <p>Всі форми інформування про ризики мають містити наступні елементи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> попередження про тератогенність</li> <li><input type="checkbox"/> пацієнти отримують відповідну консультацію до початку лікування</li> <li><input type="checkbox"/> підтвердження розуміння пацієнтом ризику застосування леналідоміду та заходів щодо ППВ</li> <li><input type="checkbox"/> дата консультації</li> <li><input type="checkbox"/> дані пацієнта, підпис і дата</li> <li><input type="checkbox"/> ім'я, підпис і дата лікаря, який виписав рецепт</li> <li><input type="checkbox"/> мета цього документа, тобто як зазначено в ППВ: «Метою форми інформування про ризики є захист пацієнтів і будь-яких можливих плодів шляхом забезпечення того, щоб пацієнти були повністю поінформовані та розуміли ризик тератогенності та інших побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням леналідоміду. Це не контракт і не звільняє нікого від його/її обов'язків, що стосуються безпечного використання продукту та запобігання впливу на плід».</li> </ul>
--	--	--	--	--

## VI.2.6 Запланована програма післяреєстраційної оцінки

Цей розділ не застосовно до генеричних ЛЗ

## VI.2.7 Короткий опис змін у плані управління ризиками

### Основні зміни в плані управління ризиками

Редакція	Дата	Проблеми безпеки	Коментар						
1.0	26.10.2018	<table border="1"> <tr> <td><b>Важливі виявлені ризики</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тератогенність</li> <li>• Тромбоцитопенія і кровотечі</li> <li>• Нейтропенія та інфекції</li> <li>• ТромбоеMBOLІЧНІ події</li> <li>• Шкірні реакції</li> <li>• Гіперчутливість і ангіоневротичний набряк</li> <li>• Діарея і запор</li> <li>• Сидром лізису пухлини</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Важливі потенційні ризики</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мантійно-клітинна лімфома (МКЛ) і фолікулярна лімфома (ФЛ): реакція пухлинного спалаху (РПС)</li> <li>• Нещодавно діагностована множинна міелома: AML та B-cell malignancies<sup>a</sup></li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: немеланомна</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td><b>Важливі потенційні ризики, пов'язані з показаннями/цільовими групами</b></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нещодавно діагностованої множинної міеломи: немеланомний рак шкіри</li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: AML та B-cell malignancies</li> <li>• Мієлодиспластичний синдром: немеланомний рак шкіри, AML Та B-</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Важливі виявлені ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тератогенність</li> <li>• Тромбоцитопенія і кровотечі</li> <li>• Нейтропенія та інфекції</li> <li>• ТромбоеMBOLІЧНІ події</li> <li>• Шкірні реакції</li> <li>• Гіперчутливість і ангіоневротичний набряк</li> <li>• Діарея і запор</li> <li>• Сидром лізису пухлини</li> </ul>	<b>Важливі потенційні ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мантійно-клітинна лімфома (МКЛ) і фолікулярна лімфома (ФЛ): реакція пухлинного спалаху (РПС)</li> <li>• Нещодавно діагностована множинна міелома: AML та B-cell malignancies<sup>a</sup></li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: немеланомна</li> </ul>	<b>Важливі потенційні ризики, пов'язані з показаннями/цільовими групами</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нещодавно діагностованої множинної міеломи: немеланомний рак шкіри</li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: AML та B-cell malignancies</li> <li>• Мієлодиспластичний синдром: немеланомний рак шкіри, AML Та B-</li> </ul>	Новий ПУР
<b>Важливі виявлені ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тератогенність</li> <li>• Тромбоцитопенія і кровотечі</li> <li>• Нейтропенія та інфекції</li> <li>• ТромбоеMBOLІЧНІ події</li> <li>• Шкірні реакції</li> <li>• Гіперчутливість і ангіоневротичний набряк</li> <li>• Діарея і запор</li> <li>• Сидром лізису пухлини</li> </ul>								
<b>Важливі потенційні ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мантійно-клітинна лімфома (МКЛ) і фолікулярна лімфома (ФЛ): реакція пухлинного спалаху (РПС)</li> <li>• Нещодавно діагностована множинна міелома: AML та B-cell malignancies<sup>a</sup></li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: немеланомна</li> </ul>								
<b>Важливі потенційні ризики, пов'язані з показаннями/цільовими групами</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нещодавно діагностованої множинної міеломи: немеланомний рак шкіри</li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: AML та B-cell malignancies</li> <li>• Мієлодиспластичний синдром: немеланомний рак шкіри, AML Та B-</li> </ul>								



		<p>клітинно злоякісна пухлина</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Інші вторинні первинні злоякісні захворювання (тобто не описані вище для популяції NDMM, RRMM та MDS)</li> </ul>	
		<p><b>Інформація відсутня</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування в педіатричній популяції</li> <li>• Застосування при помірній та тяжкій печінковій недостатності</li> <li>• Застосування в період годування груддю</li> </ul>	
1.1	31.05.2023	<p><u><b>Важливі виявлені ризики видалено:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоцитопенія і кровотечі</li> <li>• Тромбоемболічні події</li> <li>• Шкірні реакції</li> <li>• Гіперчутливість і ангіоневротичний набряк</li> <li>• Діарея і запор</li> <li>• Сидром лізису пухлини</li> </ul> <p><u><b>Важливі виявлені ризики, пов'язані з показаннями/ цільовими групами, видалено:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нещодавно діагностована множинна мієлома: AML та В-клітинних лоякісних пухлин.</li> <li>• Рецидив/Рефрактерна множинна мієлома: немеланомна</li> </ul> <p><u><b>Важливі виявлені ризики перетворено:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тератогенність</li> <li>• Нейтропенія та серйозні інфекції</li> <li>• Інші вторинні первинні злоякісні захворювання</li> <li>• Мантіїно-клітинна лімфома (МКЛ) і фолікулярна лімфома (ФЛ): реакція пухлинного спалаху (РПС)</li> </ul> <p><u><b>Важливі потенційні ризики видалено:</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Периферична нейропатія</li> <li>• Ниркова недостатність</li> <li>• Інтерстиціальне захворювання легень (інтерстиціальний пневмоніт)</li> </ul>	<p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ Remlivid EPAR risk management plan 13.07.2023</p> <p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ Remlivid EPAR risk management plan 13.07.2023</p> <p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ Remlivid EPAR risk management plan 13.07.2023</p> <p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Порушення функції печінки</li> </ul> <p><u>Важливі потенційні ризики пов'язані з показаннями/ цільовими групами, видалено:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Нещодавно діагностованої множинної міеломи: немеланомний рак шкіри</li> <li>Рецидив/Рефрактерна множинна міелома: AML та B-cell malignancies</li> <li>Мієлодиспластичний синдром: немеланомний рак шкіри, AML Та В-клітинно злоякісна пухлина</li> <li>Інші вторинні первинні злоякісні захворювання (тобто не описані вище для популяції NDMM, RRMM та MDS)</li> </ul> <p><u>Важливі потенційні ризики перетворено</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Серцева недостатність</li> <li>Аритмія</li> <li>Ішемічна хвороба серця (включаючи інфаркт міокарда)</li> <li>Використання не за призначенням</li> </ul> <p><u>Інформація відсутня видалено:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування в педіатричній популяції</li> <li>Застосування при помірній та тяжкій печінковій недостатності</li> <li>Період годування</li> </ul>	<p>Remlivid EPAR risk management, 13.07.2023</p> <p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ Remlivid EPAR risk management plan</p> <p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ Remlivid EPAR risk management plan 13.07.2023</p> <p>Ризики, узгоджені з планом управління ризиками референтного ЛЗ Remlivid EPAR risk management plan 13.07.2023</p>
1.2	06.12.2023	<p>Оновлено таблицю «Overview of medicinal product», колонка «Date when the risk management plan was last updated» та «Version number of the last update of the risk management plan»</p> <p>ПУР оновлений відповідно до рекомендацій представлених в модулі V.B.5.8.2 Guidelines in Module CVII of Part II ПУР, де наведено обґрунтування усунених ризиків, з посиланням на дані з безпеки</p> <p>Розділ VI.2.7 «Summary table of changes to the RMP» оновлено, з переліком змін, ризиків, що відбулися в початковій версії і в усіх наступних версіях ПУР</p>	<p>Відповідно до запиту регуляторних органів України</p>
1.3	29.01.2024	<p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків додано як важливий ризик: «Tumor Flare- Reaction (MCL and FL)», включаючи створення та розповсюдження навчальних матеріалів</p>	<p>Відповідно до запиту регуляторних органів України</p>

		<p>серед медичних працівників та інформаційний лист-звернення (ДНРС)</p> <p>Розділ VI.2.5 оновлено включаючи інформацію щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків</p> <p>Розділ VI.2.6 «Запланована програма післяреєстраційної оцінки» зазначено як незастосовно як розділ що не застосовно до генеричних ЛЗ</p>	
--	--	---	--