Ревлимид — Revlimid (Леналидомид)

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

Формы выпуска: Капсулы
МНН: Леналидомид

Лекарственная форма

Капсулы, 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг

Состав

Ревлимид 5 мг, капсулы

Одна капсула содержит

активное вещество – леналидомид 5 мг

вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат,

корпус капсулы: титана диоксид (E171), желатин,

крышка капсулы: титана диоксид (E171), желатин,

чернила черные: шеллак, этанол, 2-пропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака, калия гидроксид, железа оксид черный (E172).

Ревлимид 10 мг, капсулы

Одна капсула содержит

активное вещество – леналидомид 10 мг

вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат,

корпус капсулы: железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин,

крышка капсулы: индигокармин FD&C синий 2, железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), желатин,

чернила черные: шеллак, этанол, 2-пропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака, калия гидроксид, железа оксид черный (E172).

Ревлимид 15 мг, капсулы

Одна капсула содержит

активное вещество – леналидомид 15 мг

вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат,

корпус капсулы: титана диоксид (E171), желатин,

крышка капсулы: индигокармин FD&C синий 2, титана диоксид (E171), желатин,

чернила черные: шеллак, этанол, 2-пропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака, калия гидроксид, железа оксид черный (E172).

Ревлимид 25 мг, капсулы

Одна капсула содержит

активное вещество – леналидомид 25 мг

вспомогательные вещества: лактоза безводная, целлюлоза

микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат,

корпус капсулы: титана диоксид (E171), желатин,

крышка капсулы: титана диоксид (E171), желатин,

чернила черные: шеллак, этанол, 2-пропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака, калия гидроксид, железа оксид черный (E172).

Описание

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы размером «2», от белого до почти белого цвета, с черной надписью «REV» и «5mg» (для дозировки 5 мг).

Твердые желатиновые капсулы размером «0», с непрозрачным корпусом бледно-желтого цвета и непрозрачной крышкой сине-зеленого цвета, с черной надписью «REV» и «10mg» (для дозировки 10 мг).

Твердые желатиновые капсулы размером «0», с непрозрачным корпусом от белого до почти белого цвета и непрозрачной крышкой зеленовато-голубого цвета, с черной надписью «REV» и «15mg» (для дозировки 15 мг).

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы размером «0», от белого до почти белого цвета, с черной надписью «REV» и «25mg» (для дозировки 25 мг).

Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета или от почти белого до бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.

Иммунодепрессанты. Иммунодепрессанты другие. Леналидомид.

Код ATX L04AX04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

В структуру леналидомида входит асимметричный атом углерода и, следовательно, он может существовать в оптически активных формах S(-) и R(+). Леналидомид представляет собой рацемическую смесь этих изомеров. Леналидомид обычно хорошо растворим в органических растворителях, достигает максимальной растворимости в буферном растворе 0.1N HCl.

Всасывание

Леналидомид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь натощак здоровыми добровольцами, максимальная концентрация в плазме достигается между 0,5 и 2 часами после приема. У пациентов с множественной миеломой, так же, как и у здоровых добровольцев, максимальные концентрации (Cmax) и площадь под кривой концентрация-время (AUC) увеличиваются пропорционально увеличению дозы. Прием многократных доз не приводит к накоплению лекарственного препарата. В плазме относительная экспозиция S- и R-энантиомеров леналидомида составляет приблизительно 56% и 44%, соответственно.

Сопутствующий прием жирной и высококалорийной пищи снижает степень всасывания препарата у здоровых добровольцев, что приводит, приблизительно, к 20% снижению значения площади под кривой концентрация-время (AUC) и 50% снижению концентрации Cmax в плазме. Однако, в основных регистрационных испытаниях с пациентами с множественной миеломой, где была установлена эффективность и безопасность леналидомида, лекарственный препарат принимали вне зависимости от приема пищи. Следовательно, леналидомид можно принимать как с едой, так и натощак.

Распределение

In vitro связывание (14C)-леналидомида с белками плазмы крови у больных множественной миеломой и здоровых добровольцев составляет 23% и 29%, соответственно.

Леналидомид обнаруживается в семенной жидкости (< 0,01% принятой дозы) после приема дозы 25 мг/сутки, и не обнаруживается спустя 3 дня после прекращения приема препарата у здоровых добровольцев (см. «Особые указания»).

Биотрансформация и выведение

Результаты исследований метаболизма in vitro указывают, что изоферменты системы цитохрома P450 не принимают участия в метаболизме леналидомида у человека, поэтому при совместном применении леналидомида и препаратов, ингибирующих изоферменты системы цитохрома P450, метаболические лекарственные взаимодействия маловероятны. Результаты исследований in vitro демонстрируют отсутствие ингибирующего действия леналидомида на изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, 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 MRP1, MRP2 или MRP3, переносчиков органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3, полипептида-переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1), переносчика органических катионов (OCT) OCT1 и OCT2, белка-переносчика семейства MATE (multidrug and toxin extrusion protein), MATE1, и оригинальных переносчиков органических катионов (OCTN), OCTN1 и OCTN2.

Исследования in vitro показывают, что леналидомид не оказывает ингибирующего действия на экспортирующую помпу желчных кислот (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и OCT2.

Основная часть леналидомида выводится с мочой. Доля почечной экскреции в общем клиренсе у пациентов с нормальной почечной функцией составляет 90%; 4% леналидомида выводится с калом.

Леналидомид практически не метаболизируется в организме, 82% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Гидрокси-леналидомид и N-ацетил-леналидомид составляют 4,59% и 1,83% от выводимой дозы,

соответственно. Почечный клиренс леналидомида превышает скорость клубочковой фильтрации, и поэтому процесс носит как пассивный, так и активный характер.

При приеме в дозах от 5 до 25 мг/сутки период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 3 часа у здоровых добровольцев и от 3 до 5 часов у пациентов с множественной миеломой.

Пожилые пациенты

Специальных клинических исследований 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 (экспозиция 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 терапии.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика леналидомида была изучена у пациентов с нарушением функции почек неопухолевой природы. В данном исследовании для классификации функции почек были использованы два метода: измерение клиренса креатинина в суточной моче и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Исследование показало, что при снижении функции почек (< 50 мл/мин), общий клиренс препарата снижается пропорционально, приводя к увеличению значения AUC. Значения AUC повышались примерно в 2,5, 4 и 5 раз у пациентов с умеренной почечной недостаточностью, тяжелой почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности соответственно, по сравнению с группой, объединяющей больных с нормальной функцией почек и больных с легкой почечной недостаточностью. Период полувыведения леналидомида увеличивается с примерно 3,5 часов у пациентов с клиренсом креатинина > 50 мл/мин до свыше 9 часов у пациентов с пониженной функцией почек, КК < 50 мл/мин. Однако нарушение почечной функции не влияет на всасывание леналидомида из желудочно-кишечного тракта. Не наблюдается различий по значению Cmax между здоровыми добровольцами и больными

множественной миеломой. Примерно 30% препарата выводилось из организма в ходе 4-часового сеанса диализа. Рекомендуемая корректировка дозы для больных с нарушением функции почек описана в разделе «Способ применения и дозы».

Печеночная недостаточность

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (N=16, общий билирубин >1 и ≤1,5 x ВГН, верхняя граница нормы, или АСТ > ВГН) показал отсутствие влияния печеночной недостаточности легкой степени тяжести на клиренс леналидомида (экспозиция в плазме). Данных в отношении пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени не получено.

Другие внутренние факторы

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

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм действия леналидомида основан на противоопухолевых, антиангиогенных, проэритропоэтических и иммуномодулирующих свойствах. Леналидомид ингибирует пролиферацию клеток некоторых линий гемопоэтических опухолей, включая плазматические опухолевые клетки множественной миеломы (ММ) и клетки, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5. Леналидомид повышает клеточный иммунитет, опосредованный Т-клетками и собственными клетками-киллерами (КК), а также индуцирует пролиферацию КК Т-клеток. Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию эндотелиальных клеток, и образование микрососудов, а также индуцирует экспрессию фетального гемоглобина CD34+ стволовыми гемопоэтическими клетками и ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкина ИЛ-6) моноцитами.

Леналидомид непосредственно связывается с цереблоном, компонентом убиквитинлигазного комплекса E3 куллинового кольца, который включает в себя (DDB1) белок 1, связывающийся с поврежденной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), куллин 4 (CUL4) и регулятор куллинов 1 (Roc1). В присутствии леналидомида цереблон связывает субстратные белки Aiolos и Ikaros, которые являются лимфоидными факторами транскрипции, что приводит к их убиквитированию и последующей деградации, и, в конечном счете, обеспечивает цитотоксическое и иммуномодулирующее действие.

Показания к применению

— в комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых больных с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить строго под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов противоопухолевыми препаратами.

• Модификация дозы основывается на результатах клинических и лабораторных исследований (см. раздел «Особые указания»).

• Корректировка дозы во время лечения и при возобновлении лечения рекомендуется для лечения тромбоцитопении 3-й или 4-й степени, нейтропении или другой токсичности 3-й или 4-й степени, которая, как полагают, связана с применением леналидомида.

• В случае нейтропении, следует учитывать применение факторов роста при лечении пациентов.

• Если прошло менее 12 часов с момента пропуска приема дозы, пациенту следует принять дозу. Если прошло более 12 часов с момента пропуска приема дозы в положенное время, пациент не должен принимать эту дозу, но должен принять следующую дозу в обычное время на следующий день.

Лечение леналидомидом не следует начинать, если абсолютное число

нейтрофилов (АЧН) составляет < 1,0 х 109/л, и/или количество тромбоцитов < 75 х 109/л, или, в зависимости от инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов < 30 х 109/л.

Рекомендуемая дозировка

Рекомендуемая начальная доза Ревлимида составляет 25 мг внутрь 1 раз в сутки в 1-21 дни повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг внутрь 1 раз в сутки в 1-4, 9-12 и 17-20 дни каждого 28-дневного цикла первых 4 циклов терапии, а затем по 40 мг 1 раз в день в 1–4-й дни каждого последующего 28-дневного цикла.

Продолжение лечения или модификация дозы производятся на основании клинических и лабораторных показателей (см. «Особые указания»). Врачу следует тщательно подбирать дозу дексаметазона, принимая во внимание состояние больного и стадию заболевания.

В отношении других видов токсичности 3-й или 4-й степени, которые, как считается, связаны с лечением леналидомидом, лечение следует прекратить и возобновить только с использованием более низкой дозы, когда токсичность будет устранена, как минимум, до ≤ 2-ой степени, по усмотрению врача.

Прерывание или прекращение лечения леналидомидом следует рассматривать при развитии кожной сыпи 2-й или 3-й степени. Лечение леналидомидом следует прекратить при развитии ангионевротического отека, высыпаний 4-ой степени, эксфолиативной или буллезной сыпи, или при подозрении на синдром Стивенса-Джонсона (SJS) или токсический эпидермальный некролиз (TEN), и не следует возобновлять после прекращения таких реакций.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Ревлимид не следует назначать детям и подросткам с рождения до 18 лет по причинам, связанным с безопасностью (см. раздел «Фармакодинамика»)

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Результаты исследования фармакокинетики леналидомида у пожилых пациентов представлены в разделе «Фармакокинетика». В ходе клинических исследований леналидомид назначался больным с множественной миеломой в возрасте до 91 года (см. Фармакодинамика). Поскольку у пожилых больных вероятность нарушения функции почек больше, дозу препарата нужно подбирать осторожно, во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Процент пациентов в возрасте 65 лет или старше в группах, получавших леналидомид/дексаметазон или плацебо/дексаметазон, значительно не различался. В целом, не отмечено различий в эффективности и безопасности леналидомида у более молодых пациентов и пациентов пожилого возраста, хотя нельзя исключить возможность большей чувствительности к препарату у больных старшей возрастной группы.

Пациенты с почечной недостаточностью

Леналидомид выводится преимущественно почками, у пациентов с более тяжелой формой почечной недостаточности может наблюдаться ухудшение переносимости лечения (см. раздел «Особые указания»). Следует проявлять осторожность при подборе дозы; рекомендуется контроль функции почек.

Для пациентов с легкой формой почечной недостаточности и множественной миеломой корректировка дозы не требуется. Рекомендованы следующие корректировки начальной дозы препарата и на протяжении всего лечения, для пациентов с умеренной или тяжелой формой почечной недостаточности, а также в терминальной стадии почечной недостаточности.

Не существует опытных испытаний фазы III с участием пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ESRD) (клиренс креатинина <30 мл / мин, требующий диализа).

1 После 2 циклов терапии доза препарата может быть повышена до 15 мг 1 раз в сутки при отсутствии ответа на терапию, но хорошей ее переносимости.

После начала лечения леналидомидом последующая модификация дозы леналидомида у пациентов с почечной недостаточностью должна быть основана на индивидуальной переносимости лечения пациентом, как

описано выше.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку специальных исследований леналидомида у пациентов с нарушенной функцией печени не проводилось, специальных рекомендаций по дозировке препарата для данной категории лиц не имеется.

Способ применения

Для приема внутрь

Капсулы Ревлимида рекомендуется принимать каждый запланированный день внутрь в одно и то же время. Капсулы нельзя вскрывать, разламывать или разжевывать; их следует проглатывать целиком и запивать водой независимо от приема пищи. Если с момента пропуска приёма дозы прошло менее 12 часов, пациент может принять пропущенную дозу.

Рекомендуется нажимать только на один конец капсулы, чтобы достать ее из блистерной упаковки, тем самым уменьшая риск деформации или поломки капсулы.

Побочные действия

Сводные данные по профилю безопасности

К наиболее тяжелым побочным реакциям, наблюдаемым чаще с комбинацией леналидомида/дексаметазона, чем с комбинацией плацебо/дексаметазон, относились:

· Венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) (см. «Особые указания»);

· Нейтропения 4-й степени (см. «Особые указания»).

Среди побочных реакций, наблюдавшихся у больных множественной миеломой, получавших леналидомид и дексаметазон, чаще, чем у получавших плацебо и дексаметазон в объединенных исследованиях (MM-009 и MM-010), наиболее часто наблюдались следующие побочные реакции: слабость (43,9%), нейтропения (42,2%), запор (40,5%), диарея

(38,5%), мышечные судороги (33,4%), анемия (31,4%), тромбоцитопения (21,5%) и сыпь (21,2%).

Побочные реакции, представленные в виде таблицы

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, получающих лечение леналидомидом, представлены ниже в таблице и систематизированы по системно-органным классам и частоте возникновения. Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно 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, включая единичные случаи), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица ниже составлена по данным, полученным в ходе проведения основных клинических исследований с участием пациентов с множественной миеломой пилотных исследований. Данные не корректировались для отражения большей продолжительности лечения в схемах, содержащих леналидомид/дексаметазон, продолжавшихся до прекращения прогрессирования заболевания, по сравнению со схемами, включающими препарат сравнения в основных исследованиях с участием пациентов с множественной миеломой, (см. раздел «Фармакодинамика»).

^ -см. Побочные действия — описание избранных побочных реакций

* Плоскоклеточный рак кожи был зарегистрирован в клинических испытаниях у пациентов, ранее получавших лечение по поводу миеломы, с применением леналидомида / дексаметазона, по сравнению с контрольной группой

** Сообщалось о плоскоклеточной карциноме кожи в клиническом исследовании у пациентов с недавно диагностированной миеломой, с применением леналидомида / дексаметазона, по сравнению с контрольной группой

Обобщение побочных реакций, зарегистрированных в пост-маркетинговый период, представленных в виде таблицы

В дополнение к вышеуказанным побочным реакциям, выявленным в ходе

основных клинических испытаний, следующая таблица составлена из данных, собранных из пост-маркетинговых наблюдений.

^см. раздел «Побочные действия» по описанию отдельных побочных реакций

Описание отдельных побочных реакций

Тератогенность

Леналидомид представляет собой структурный аналог талидомида — вещества, обладающего выраженным тератогенным действием, приводящим к развитию тяжелых жизнеугрожающих врождённых дефектов.

Генотоксичность и канцерогенез. Если леналидомид принимается во время беременности, велик риск развития врожденных дефектов.

Нейтропения и тромбоцитопения

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождалось повышением частоты развития нейтропении 4 степени тяжести. Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести у пациентов, принимавших комбинацию леналидомида с дексаметазоном, отмечалась нечасто — 0,6%.

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном при множественной миеломе сопровождалось повышением вероятности развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести.

Венозная тромбоэмболия

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождается повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (см. «Лекарственные взаимодействия»). Одновременное назначение эритропоэтических средств или наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен также могут увеличить риск тромботических осложнений у данной группы пациентов.

Инфаркт миокарда

У пациентов, принимавших леналидомид, отмечались случаи инфаркта

миокарда, особенно при наличии известных факторов риска.

Геморрагические нарушения

Геморрагические осложнения приведены в соответствии с системно-органным классом: 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 (гингивальное, геморроидальное, ректальное кровотечения); со стороны почек и мочевыводящих путей (гематурия); травмы, интоксикации и осложнения манипуляций (ушибы) и сосудистые нарушения (экхимозы).

Аллергические реакции

Сообщалось о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Имеются публикации о возможности перекрестной реакции между леналидомидом и талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

Имеются сообщения о развитии синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). Леналидомид не следует назначать пациентам, в анамнезе которых отмечались тяжелые формы сыпи при приеме талидомида.

Первичные злокачественные опухоли другой локализации

*Новые злокачественные новообразования, отмечавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с миеломой после применения комбинации леналидомида с дексаметазоном по сравнению с контролем, представлены, главным образом, базальноклеточным или плоскоклеточным раком кожи.

Острый миелолейкоз

Случаи острого миелолейкоза наблюдались в клинических исследованиях впервые диагностированной множественной миеломы у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом или сразу же после высокой дозы мелфалана и аутологичной трансплантации стволовых клеток (ТСК) (см. «Особые указания»). Данное увеличение не наблюдалось в

клинических испытаниях у пациентов с недавно диагностированной множественной миеломой, принимавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном в низких дозах, по сравнению с талидомидом в комбинации с мелфаланом и преднизоном.

Печеночная недостаточность

Из пост-маркетинговых исследований сообщается (частота неизвестна) о таких нарушениях печеночной функции, как острая печеночная недостаточность и холестаз (потенциально фатальные), токсический гепатит, цитолитический гепатит, смешанный цитолитический/холестатический гепатит.

Рабдомиолиз

Редко наблюдались случаи рабдомиолиза, некоторые из них — при приеме леналидомида с препаратами из группы статинов.

Заболевания щитовидной железы

Сообщалось о случаях гипотиреоза и гипертиреоза (см. раздел «Особые указания: Заболевания щитовидной железы»).

Заболевания желудочно-кишечного тракта

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

Противопоказания

— беременность и период лактации

— женщины с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы предохранения от беременности

— повышенная чувствительность к леналидомиду или вспомогательным компонентам препарата (см. «Состав»)

Лекарственные взаимодействия

Эритропоэтические лекарственные средства, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоза, например, препараты гормонозаместительной терапии, следует применять с осторожностью у пациентов с множественной миеломой, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном (см. «Особые указания» и «Побочные действия»).

Пероральные контрацептивы

Изучение лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами не проводилось. Леналидомид не является индуктором ферментов. В исследовании in vitro на гепатоцитах человека леналидомид в различных концентрациях не вызвал индукции CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Следовательно, индукция, приводящая к снижению эффективности препарата, включая гормональные контрацептивы, маловероятна, если леналидомид принимается в качестве монотерапии. Однако, дексаметазон, как известно, является слабо-умеренным индуктором цитохрома CYP3A4 и, возможно, влияет и на другие ферменты и транспортеры. Дексаметазон может снижать эффективность пероральных контрацептивов. Для эффективного предупреждения беременности необходимо использовать средства, указанные в Программе предохранения от беременности (см. «Фертильность, беременность и грудное вскармливание; Генотоксичность и канцерогенез»).

Варфарин

Одновременный прием нескольких доз леналидомида по 10 мг не влияет на фармакокинетику однократной дозы R- и S-варфарина. Одновременный прием однократной дозы 25 мг варфарина не влияет на фармакокинетику леналидомида. Однако остается неизвестным, существует ли взаимодействие во время клинического применения (комбинированное лечение с дексаметазоном). Дексаметазон является слабо-умеренным индуктором ферментов, и его влияние на варфарин неизвестно. Рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина во время лечения.

Дигоксин

Одновременное назначение леналидомида в дозе 10 мг/ раз в сутки с дигоксином сопровождается увеличением концентрации дигоксина (0.5 мг, однократная доза) в плазме крови на 14 % с 90% ДИ (доверительным интервалом) [0.52%-28.2%]. Неизвестно, будет ли меняться эффект в разных клинических испытаниях (более высокие дозы леналидомида и сопутствующий прием дексаметазона). Таким образом, на фоне лечения леналидомидом рекомендуется контролировать концентрацию дигоксина.

Статины

При комбинированном приеме леналидомида с препаратами группы статинов существует повышенный риск рабдомиолиза, который может быть обусловлен суммацией действия этих препаратов. В связи с этим в первые недели лечения рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг и лабораторное наблюдение.

Дексаметазон

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

Взаимодействие с ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp)

Леналидомид in vitro является субстратом P-gp, но не ингибиторов P-gp. Одновременное многократное применение сильного ингибитора P-gp хинидина (600 мг 2 раза в день) или умеренного ингибитора P-gp/субстрата темсиролимуса (25 мг) не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида (25 мг/день). Фармакокинетика темсиролимуса не изменялась при совместном применении с леналидомидом.

Особые указания

Предупреждения относительно беременности

Леналидомид – структурный аналог талидомида. Известно, что прием

беременными женщинами талидомида, обладающего выраженным тератогенным действием, вызывает тяжелые и жизнеугрожающие нарушения внутренних органов плода. При приеме леналидомида во время беременности риск развития врожденных дефектов очень велик.

Неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности распространяется на всех пациентов детородного возраста с сохранённым детородным потенциалом, если только достоверно не подтверждено его отсутствие.

Женщины, не способные к деторождению

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

возраст ≥50 лет и длительность естественной аменореи ≥1 года;(Аменорея после терапии рака или при грудном вскармливании не исключает возможности деторождения) *;

· преждевременное угасание функции яичников, подтвержденное гинекологом;

· двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе;

· генотип XY, синдром Тернера, анатомический дефект матки.

Рекомендации

Женщинам с сохранённым детородным потенциалом прием леналидомида противопоказан, если не соблюдается хотя бы одно из указанных ниже условий, в соответствии с которыми женщина должна:

— знать о возможном тератогенном действии леналидомида на нерождённого ребенка;

— понимать необходимость непрерывного использования эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, в течение всего курса лечения и 4 недель после лечения леналидомидом;

— даже в случае аменореи соблюдать все правила эффективной

контрацепции;

— быть способной к соблюдению всех правил эффективной контрацепции;

— знать и понимать возможные последствия беременности, а также необходимость быстрого обращения за консультацией при подозрении на наступившую беременность;

— понимать необходимость незамедлительного начала лечения после назначения леналидомида и получения отрицательных результатов теста на беременность;

— осознавать необходимость и проводить тест на беременность каждые 4 недели, за исключением случаев подтвержденной трубной стерилизации;

— подтвердить понимание всех возможных нежелательных последствий и мер предосторожности на фоне лечения леналидомидом.

Для мужчин, принимающих леналидомид, фармакокинетические данные показали, что в ходе лечения леналидомид обнаруживается в семенной жидкости в очень низкой концентрации, и не обнаруживается спустя 3 дня после прекращения приема препарата здоровыми добровольцами (см. «Фармакокинетика»). В качестве меры предосторожности и принимая во внимание особые группы пациентов, у которых возможно продолжительное по времени выведение препарата, например, пациенты с почечной недостаточностью, все мужчины, принимающие леналидомид, должны:

— понимать возможный риск тератогенного действия леналидомида при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной детородного возраста;

— понимать необходимость использования презервативов (даже после перенесенной вазэктомии) при сексуальном контакте с беременными женщинами или женщинами детородного возраста, не использующими надежные методы контрацепции, в период лечения и в течение 1 недели после приостановки лечения и/или завершения лечения;

— должен понимать, что если его женщина-партнер забеременела во время его лечения Ревлимидом или сразу же после прекращения терапии Ревлимидом, то он должен незамедлительно проинформировать об этом

своего лечащего врача, и что его женщине-партнеру рекомендуется обратиться за консультацией к врачу-тератологу.

Врач, назначающий лечение леналидомидом женщине с сохранённым детородным потенциалом, должен:

— быть уверен в том, что пациентка удовлетворяет всем условиям Программы предохранения от беременности, а также адекватно понимает условия Программы;

— получить согласие пациентки на соблюдение всех вышеперечисленных условий.

Правила контрацепции

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать один из высокоэффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, в течение всего периода лечения леналидомидом и в течение 4 недель после окончания лечения, а также в случае перерывов в лечении. Исключение составляют лишь пациентки, которые полностью воздерживаются от сексуальных отношений на протяжении всего указанного срока, что ежемесячно подтверждается документально. При необходимости пациентка должна быть направлена к специалисту для подбора эффективного метода контрацепции.

К подходящим методам контрацепции относятся:

· подкожные гормональные импланты;

· внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел;

· депо-препараты медроксипрогестерон ацетата;

· перевязка маточных труб;

· вазэктомия партнера (подтверждается двумя отрицательными анализами семенной жидкости);

· прогестерон-содержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например, дезогестрел).

Прием комбинированных пероральных контрацептивов не показан больным множественной миеломой в связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений на фоне лечения леналидомидом в комбинированной терапии (см. также раздел «Лекарственные взаимодействия»). Если пациентка в настоящее время принимает оральные контрацептивы, для эффективной контрацепции ей следует использовать один из методов, перечисленных выше. Повышенный риск развития венозной тромбоэмболии сохраняется в течение 4–6 недель после прекращения приема комбинированных пероральных противозачаточных средств. Эффективность стероидных противозачаточных препаратов может снизиться при одновременном назначении дексаметазона (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, связаны с повышенным риском инфекционных осложнений в момент установки и спонтанными вагинальными кровотечениями. В связи с этим, необходимо профилактически назначать антибиотики, в особенности пациенткам с нейтропенией.

Использование внутриматочных систем, выделяющих медь, как правило, не рекомендуется в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений в момент имплантации и повышенной кровопотери во время менструации, которая может усилить выраженность нейтропении или тромбоцитопении у больной.

Тесты на беременность

Тесты на беременность чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, должны выполняться в соответствии с методикой, приведённой ниже, под контролем лечащего врача всеми женщинами с сохраненным детородным потенциалом, включая и тех, кто постоянно полностью воздерживается от сексуальных отношений. Тесты выполняются в день назначения лечения. Прием первой дозы леналидомида женщиной с сохраненным детородным потенциалом должен быть осуществлен не позже 7 дней с момента назначения лечения.

Перед началом лечения

Тесты на беременность выполняются в день назначения лечения под

контролем лечащего врача или за 3 дня до визита к лечащему врачу, даже если пациентка использовала эффективные методы контрацепции в течение 4 последних недель до начала лечения. Результаты теста должны подтвердить факт отсутствия беременности у пациентки на момент начала лечения леналидомидом.

Период наблюдения и завершение лечения

Тесты на беременность под контролем лечащего врача выполняются каждые 4 недели, в том числе и через 4 недели после окончания приема леналидомида, кроме пациенток с перевязкой маточных труб. Такие тесты на беременность выполняются в день очередного назначения лечения или за 3 дня до визита к лечащему врачу.

Мужчины

Леналидомид в очень низких концентрациях обнаруживается в семенной жидкости во время приема препарата, и не обнаруживается спустя 3 дня после прекращения приема препарата здоровыми добровольцами (см. раздел «Фармакокинетика»). В качестве меры предосторожности, и принимая во внимание тех пациентов, у которых время выведения препарата увеличено, например, вследствие почечной недостаточности, все пациенты-мужчины должны пользоваться презервативом в течение всего курса лечения леналидомидом, во время перерывов в лечении и в течение 1 недели после завершения лечения в том случае, если сексуальный партнер – беременная женщина или женщина детородного возраста, не использующая высокоэффективные методы контрацепции (даже если мужчина перенес вазэктомию).

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны передавать Ревлимид другим лицам. Неиспользованный препарат необходимо возвратить в медицинское учреждение по окончании лечения для безопасной утилизации.

Пациентам не разрешается сдавать донорскую кровь или сперму на протяжении всего лечения леналидомидом и в течение 1 недели после окончания курса лечения.

Обучающие материалы, ограничения в назначении и выдаче препарата

Для повышения безопасности терапии леналидомидом и снижения риска тератогенного эффекта держатель регистрационного удостоверения обеспечивает врачей необходимыми для их пациентов обучающими материалами, которые включают в себя всю необходимую информацию о возможном тератогенном эффекте леналидомида, рекомендации по контрацепции во время, до и после терапии и руководство по использованию тестов на беременность. Врач должен информировать пациентов мужского и женского пола о тератогенном риске леналидомида и строгих мерах по предохранению от беременности, как указано в Программе предохранения от беременности, и обеспечить пациентов обучающей брошюрой, картой пациента и/или эквивалентным инструментом в соответствии с национальной системой карт пациентов. Контролируемая система распределения включает использование карт пациентов и/или эквивалентного инструмента для контролирования назначения и/или выдачи препарата и сбора подробных данных, относящихся к показанию, В идеале, тест на беременность, назначение лечения и выдача препарата должны происходить в один и тот же день. Выдача леналидомида женщинам репродуктивного возраста должна происходить в течение 7 дней после назначения терапии и получения отрицательного результата теста на беременность, выполненного под наблюдением врача.

Выдача препарата женщинам с сохраненным детородным потенциалом должна производиться не более чем на 4 недели лечения, всем остальным категориям пациентов – не более чем на 12 недель.

Другие особые указания и меры предосторожности

Инфаркт миокарда

Имеются сообщения о случаях инфаркта миокарда у пациентов, принимающих леналидомид, в частности, у лиц, имеющих факторы риска в течение первых 12 месяцев применения препарата в комбинации с дексаметазоном. В случае наличия факторов риска, включая, в первую очередь, наличие тромбозов в анамнезе, необходимо контролировать состояние больных, а также предпринимать действия, направленные на возможное уменьшение влияния всех управляемых факторов риска (курение,

артериальная гипертензия, гиперлипидемия).

Венозная и артериальная тромбоэмболия

У пациентов с множественной миеломой, комбинированное лечение леналидомидом с дексаметазоном сопровождается повышенным риском развития венозных тромбоэмболий (преимущественно тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии) и артериальных тромбоэмболий (преимущественно инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения) — см. «Лекарственные взаимодействия» и «Побочные действия». Следовательно, необходимо контролировать состояние пациентов, имеющих факторы риска тромбоэмболий, в том числе тромбозы в анамнезе. Следует принимать меры по возможному устранению таких управляемых факторов риска как курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. Наибольшее прогностическое значение имеют тромбоэмболические осложнения в анамнезе, сопутствующая терапия эритропоэтином, заместительная гормональная терапия. Таким образом, препараты, обладающие эритропоэтической активностью, а также препараты, которые могут повышать риск развития тромбозов (например, гормонозаместительная терапия) должны назначаться с осторожностью больным множественной миеломой, принимающим леналидомид вместе с дексаметазоном. Концентрация гемоглобина выше 120 г/л предполагает прекращение терапии эритропоэтином.

Врачи и пациенты должны внимательно оценивать клинические симптомы, свидетельствующие о возможности развития тромбоэмболии. Пациентов следует предупреждать о необходимости немедленного обращения к врачу в случае появления таких симптомов, как одышка, боль в грудной клетке, отек верхней или нижней конечности. Рекомендуется использовать антитромботические препараты для профилактики венозных тромбоэмболий, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска. Решение о назначении антитромботической терапии в профилактических целях следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска.

В случае появления симптомов тромбоэмболии лечение леналидомидом должно быть прервано, и начато стандартное лечение антикоагулянтами. После того, как состояние больного стабилизируется на фоне лечения антикоагулянтами и будут устранены

любые тромбоэмболические осложнения, лечение леналидомидом может быть возобновлено в первоначальной дозе при благоприятной оценке риска/пользы. Пациенту следует продолжить прием антикоагулянтов в течение всего дальнейшего периода 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 развитии нейтропении может потребоваться снижение дозы препарата (см. «Способ применения и дозы»). В случае развития нейтропении целесообразно назначение препаратов фактора роста. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать лечащему врачу о любых повышениях температуры. Следует с осторожностью назначать леналидомид с другими миелодепрессивными препаратами.

Риск развития нейтропении 4-й степени тяжести у больных множественной миеломой, которые ранее получали, по меньшей мере, один курс лечения, при одновременном назначении леналидомида и дексаметазона очень высок (5,1% — в группе больных, получавших леналидомид/дексаметазон, и 0,6% — в группе больных, получавших плацебо/дексаметазон; см. «Побочные действия»). Эпизоды фебрильной нейтропении 4-й степени тяжести регистрируются нечасто (0,6% — в группе больных, получавших леналидомид/дексаметазон, и 0,0% — в группе больных, получавших плацебо/дексаметазон; см. «Побочные действия»).

Высокая частота развития тромбоцитопении 3-й и 4-й степени тяжести отмечается у больных множественной миеломой при одновременном назначении леналидомида и дексаметазона (9,9 и 1,4% соответственно у больных на фоне лечения леналидомидом/дексаметазоном, и 2,3 и 0,0% на фоне лечения плацебо/дексаметазоном; см. «Побочные действия»).

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 Ревлимида.

Периферическая нейропатия

В настоящее время нельзя исключить возможность нейротоксического действия леналидомида при его длительном приеме, учитывая структурное подобие молекул леналидомида и талидомида, который известен своей способностью вызывать выраженную периферическую нейропатию.

Не наблюдалось увеличения числа случаев периферической нейропатии, наблюдаемой при длительном применении леналидомида для лечения недавно диагностированной множественной миеломы.

Синдром лизиса опухоли и усугубление клинических проявлений опухоли

В связи с выраженной антинеопластической активностью леналидомида возможно развитие синдрома лизиса опухоли (TLS), особенно у больных, имеющих большую опухолевую массу. TLS и реакция усугубления клинических проявлений опухоли (TFR) чаще наблюдались у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией (CLL) и реже у пациентов с лимфомами, которые получали леналидомид. Сообщалось о смертельных случаях по причине синдрома лизиса опухоли (TLS) во время лечения леналидомидом. Пациенты с риском развития TLS и TFR синдромов лизиса опухолей, это как правило, пациенты, у которых высокая предрасположенность к образованию опухоли перед началом лечения. Следует проявлять осторожность при назначении этим пациентам лечения с леналидомидом. Следует осуществлять строгий контроль за данной группой пациентов, особенно во время первого цикла или в случае эскалации дозы, и принимать соответствующие меры предосторожности. Имелись редкие сообщения о TLS у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид.

Аллергические реакции

Имеются сообщения о случаях аллергических реакций/реакций повышенной

чувствительности (см. «Побочные действия»). 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

Имеются сообщения о случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). При появлении эксфолиативных или буллезных высыпаний на коже или подозрении на развитие ССД или ТЭН прием леналидомида следует немедленно прекратить и не возобновлять после исчезновения этих реакций. Необходимость перерыва или отмены леналидомида следует рассмотреть в случае появления других видов кожных реакций в зависимости от их выраженности. Леналидомид нельзя назначать пациентам, в анамнезе которых имеются указания на тяжелые кожные реакции на фоне применения талидомида.

Непереносимость лактозы

В состав капсул Ревлимида входит лактоза. Пациентам с редкими заболеваниями – непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не рекомендуется применение препарата.

Первичные злокачественные опухоли другой локализации

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота возникновения злокачественных первичных опухолей другой локализации (ПОДЛ) у пациентов, ранее получавших лечение леналидомидом и дексаметазоном (3,98 на 100 пациенто-лет) по сравнению с контрольной группой (1,38 на 100 пациенто-лет). Неинвазивные ПОДЛ включали в себя базалиому или плоскоклеточный рак кожи. Большинство инвазивных ПОДЛ относилось к солидным опухолям.

В клинических исследованиях у больных с вновь диагностированной множественной миеломой у пациентов, получавших Ревлимид, наблюдалось 4-кратное увеличение случаев ПОДЛ (7,0%) по сравнению с контрольной

группой (1,8%). Из инвазивных ПОДЛ у пациентов, получающих комбинированное лечение Ревлимидом и мелфаланом, или сразу после применения высоких доз мелфалана и аутологичной трансплантации стволовых клеток, отмечены случаи острого миелоидного лейкоза, МДС (миелодиспластического синдрома) и солидных опухолей. Случаи развития В-клеточных опухолей (включая лимфому Ходжкина) были отмечены в клинических исследованиях, когда Ревлимид применяли после аутологичной ТСК.

Следует принимать во внимание риск развития ПОДЛ перед назначением Ревлимида. Врачи должны тщательно обследовать больных с использованием стандартных диагностических методов для выявления онкологических заболеваний, как перед принятием решения о назначении Ревлимида, так и в течение всего периода лечения Ревлимидом. Лечение следует проводить согласно общепринятым рекомендациям.

Печеночная недостаточность

Имеются сообщения о печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном: также были зарегистрированы острая печеночная недостаточность, токсический гепатит, цитолитический гепатит, холестатический гепатит и смешанный цитолитический/холестатический гепатит. Механизмы серьезной гепатотоксичности, вызванной лекарственными препаратами, остаются неизвестными, хотя, в ряде случаев, факторами риска могут являться сопутствующие вирусные заболевания печени, повышенный уровень печеночных ферментов и, возможно, лечение антибиотиками.

Часто сообщается об отклонениях по печеночным пробам, которые носят бессимптомный характер и обратимы после прерывания лечения. После восстановления параметров печеночной пробы до исходных значений, лечение может быть продолжено на сниженной дозе препарата.

Леналидомид выводится почками. Следует принять во внимание важность корректировки дозы у пациентов с почечной недостаточностью, чтобы избежать достижения в плазме крови уровня препарата, способного повысить риск возникновения гематологических побочных эффектов или

гепатотоксичности. Рекомендуется контролировать функцию печени у пациентов с перенесенными или существующими вирусными заболеваниями печени, а также при сочетании леналидомида с препаратами, в отношении которых известно, что они могут вызвать нарушения функции печени.

Инфекция с нейтропенией или без нее

Пациенты с множественной миеломой предрасположены к развитию инфекций, включая пневмонию. Более высокий уровень инфекций наблюдался при применении леналидомида в комбинации с дексаметазоном, чем при МРТ у пациентов с NDMM, которым противопоказана трансплантация, и при лечении с леналидомидом, по сравнению с плацебо у пациентов с NDMM, которые прошли ASCT. Инфекции ≥ 3-й степени наблюдались на фоне нейтропении менее чем у одной трети пациентов. Следует осуществлять строгий контроль за пациентами с известными факторами риска развития инфекций. Всем пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу при первых признаках инфекции (например, кашель, лихорадка и т.д.), что позволит на ранних стадиях снизить тяжесть заболевания.

Сообщалось о случаях вирусной реактивации у пациентов, получавших леналидомид, включая серьезные случаи реактивации вируса герпеса или вируса гепатита В (HBV).

Некоторые случаи вирусной реактивации имели фатальный исход.

Некоторые из случаев реактивации вируса герпеса вызвали распространение опоясывающего герпеса, менингита или опоясывающего герпеса на глазах, требующих временного прекращения или полного прекращения лечения леналидомидом и назначения адекватного противовирусного лечения.

В редких случаях сообщается о реактивации вируса гепатита В у пациентов, получавших леналидомид, которые ранее были инфицированы вирусом гепатита В (HBV). Некоторые из этих случаев прогрессировали до острой печеночной недостаточности, что привело к прекращению лечения леналидомидом и назначению адекватного противовирусного лечения. До начала лечения леналидомидом следует установить статус вируса гепатита В. Для пациентов, у которых положительный результат на вирус гепатита В, рекомендуется провести консультации с врачом, имеющим опыт лечения

гепатита В. Следует проявлять осторожность при назначении леналидомида пациентам, имевшим в анамнезе ВГВ, в том числе пациентам с анти-HBc-положительным результатом, но отрицательным HBsAg. Таким пациентам следует внимательно контролировать признаки и симптомы активной инфекции ВГВ во время терапии.

Катаракта

Сообщается о более высокой частоте развития катаракты у пациентов, получающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном, особенно при длительном применении. Рекомендуется регулярный мониторинг зрения у таких пациентов.

Фертильность, беременность и грудное вскармливание; генотоксичность и канцерогенез

В связи с тератогенным потенциалом, леналидомид необходимо назначать в рамках программы профилактики беременности (см. раздел «Особые указания»), если нет достоверных доказательств того, что пациент не имеет детородного потенциала.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом / Контрацепция для мужчин и женщин

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции. Если во время лечения леналидомидом у пациентки наступает беременность, лечение следует немедленно прекратить, а пациентка должна быть направлена к гинекологу или специалисту по тератологии для обследования и получения дальнейших рекомендаций. Если беременность наступает у женщины-полового партнера пациента, получающего лечение леналидомидом, ей также рекомендуется обратиться к гинекологу или специалисту по тератологии для обследования и получения рекомендаций.

Во время приема препарата леналидомид в очень низких концентрациях обнаруживается в семенной жидкости, и не обнаруживается спустя 3 дня после прекращения приема препарата здоровыми добровольцами (см. «Фармакокинетика»). В качестве меры предосторожности, и принимая во внимание увеличение времени выведения препарата при почечной

недостаточности, мужчины-пациенты должны пользоваться презервативом в течение всего курса лечения леналидомидом, в перерывах в лечении и в течение 1 недели после прекращения лечения в том случае, если их половой партнер – беременная женщина или женщина с сохраненным детородным потенциалом, не использующая высокоэффективные методы контрацепции.

Беременность

Леналидомид является структурным аналогом талидомида, который обладает выраженным тератогенным действием. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые и жизнеугрожающие нарушения внутренних органов плода.

Нарушения, вызванные приёмом леналидомида в исследовании на обезьянах, были сходны с описанными ранее результатами приема талидомида. Поскольку риск развития врожденных дефектов очень велик, прием леналидомида противопоказан во время беременности (см. «Противопоказания»).

Грудное вскармливание

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

Фертильность

Исследование фертильности показало, что леналидомид в дозах до 500 мг/кг (что приблизительно в 200-500 раз превышает терапевтические дозы для человека, 25 мг и 10 мг, в пересчёте на площадь поверхности тела), не вызывал нарушения фертильности и не оказывал токсических эффектов на организм родителей.

Генотоксичность и канцерогенез

В исследованиях мутагенности *in vitro* не обнаружено влияния препарата на генетическом или хромосомном уровне. Исследований канцерогенной активности леналидомида не проводилось.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять

транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Некоторые побочные действия леналидомида, такие как головокружение, слабость, сонливость и нечёткость зрения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности. В связи с этим, при управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует проявлять особую осторожность.

Передозировка

Случаев передозировки леналидомида у пациентов с множественной миеломой не зарегистрировано, хотя в рамках изучения дозирования некоторые пациенты принимали до 150 мг препарата, а в исследовании однократного дозирования некоторые пациенты принимали до 400 мг препарата. Дозолимитирующая токсичность в этих исследованиях является, преимущественно, гематологической. В случае передозировки рекомендуется поддерживающее лечение.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг.

По 7 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ ПХТФЭ и алюминиевой фольги.

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту