

Инструкция по применению лекарственного средства

ЛЕНАЛИДОМИД (LENALIDOMIDE)

Торговое название: Леналидомид

Международное непатентованное название: Леналидомид (Lenalidomide)

Лекарственная форма: Капсулы 5, 10, 15 и 25 мг

Состав:

Каждая капсула содержит

Активное вещество: Леналидомид 5 мг, 10 мг, 15 мг или 25 мг

Вспомогательные вещества: Лактоза безводная – 86,67 мг, 173,33 мг, 260,00 мг или 250,00 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: Желатин, титана диоксид (Е 171), чернила.

Состав чернил: шеллак, пропиленгликоль, железа оксид черный, калия гидроксид.

Описание: Капсулы твердые желатиновые, белого цвета. На крышечке напечатана надпись NAT, а на нижней – дозировка 5 мг, 10 мг, 15 мг или 25 мг.

Фармакотерапевтическая группа:

Прочие иммунодепрессанты.

Код АТС: L04AX04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Леналидомид является представителем нового класса иммуномодуляторов (IMiDsSM), который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами.

Леналидомид ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), ИЛ-6 и ИЛ-12, из липосахарид (ЛПС)-стимулированных периферических мононуклеарных клеток крови (ПМКК).

Леналидомид повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из ЛПС-стимулированных ПМКК, вследствие чего происходит ингибирование экспрессии, но не ферментной активности ЦОГ-2.

Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона- 1γ , а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров.

Леналидомид ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей, главным образом тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5.

На модели дифференциации эритроидных клеток-предшественниц леналидомид индуцирует экспрессию фетального гемоглобина, судя по дифференциации CD34⁺ стволовых гемопоэтических клеток.

Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов, а также миграцию эндотелиальных клеток на модели ангиогенеза *in vitro*. Кроме того, леналидомид ингибирует синтез проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста посредством РС-3 клеток опухоли предстательной железы.

Клиническая эффективность и безопасность Леналидомида была подтверждена результатами двух мультицентровых рандомизированных исследований III фазы, в которых больные множественной миеломой получали Леналидомид совместно с дексаметазоном или только один дексаметазон в качестве терапии 2-й линии. По всем критериям эффективности, включая процент полного и частичного ответов, комбинированная терапия Леналидомидом и дексаметазоном превосходила монотерапию дексаметазоном.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Леналидомид представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных форм: S(-) и R(+) с суммарным оптическим вращением, равным нулю.

После приема внутрь леналидомид быстро всасывается. При этом C_{max} достигается через 0.625-1.5 ч после однократного приема. Прием пищи не влияет на степень абсорбции. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. C_{max} и AUC повышаются пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции.

У больных множественной миеломой леналидомид быстро абсорбируется, при этом C_{max} достигается через 0.5-4 ч после приема, как в 1-й день, так и на 28-й день. C_{max} и AUC повышаются пропорционально как при однократном, так и при повторном приеме препарата. По данным C_{max} и AUC экспозиция леналидомида у больных множественной миеломой выше, чем у здоровых добровольцев, что объясняется более низким отношением клиренса к фильтрации (CL/F) у больных множественной миеломой по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно 300 и 200 мл/мин.

In vitro связывание (^{14}C)-леналидомида с белками плазмы у больных множественной миеломой и здоровых добровольцев составляло 22.7% и 29.2% соответственно.

Выведение

Примерно 60% леналидомида выводится почками в неизменном виде. Это превышает скорость гломерулярной фильтрации и, поэтому, процесс носит как пассивный, так и активный характер. $T_{1/2}$ повышается с увеличением дозы, примерно с 3 ч при приеме дозы 5 мг до приблизительно 9 ч при приеме дозы 400 мг. Равновесное состояние достигается на 4-й день. Данных о выведении леналидомида с грудным молоком нет.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика леналидомида у больных с нарушением функции печени не изучалась.

У больных с нарушением функции почек абсорбция леналидомида не изменяется.

C_{max} не различается у пациентов с нормальной и с нарушенной функцией почек. При этом выведение леналидомида замедляется пропорционально степени нарушения почечной функции. Снижение КК менее 50 мл/мин сопровождается повышением AUC на 56%. $T_{1/2}$ леналидомида повышается примерно с 3.5 ч (у пациентов с КК более 50 мл/мин) до приблизительно 9 ч (у пациентов с КК менее 50 мл/мин).

Показания к применению

— в комбинации с дексаметазоном для лечения множественной миеломы у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

— показан для лечения пациентов с трансфузионно зависимой анемией вследствие низкого или промежуточного-1 риска миелодиспластических синдромов (МДС), связанных с 5q цитогенетической аномалией изолированной делеции, когда недостаточно других методов лечения.

— показан для лечения пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование болезни после двух предыдущих линий терапии, одна из которых включала бортезомиб.

Способ применения и дозы

Леналидомид предназначен только для приема внутрь.

Капсулы Леналидомида нельзя разламывать или разжевывать. Рекомендуется принимать препарат каждый день в одно и то же время до или после приема пищи, запивая водой.

Множественная миелома

Рекомендуемая начальная доза Леналидомида составляет 25 мг 1 раз/сутки в 1-21 день повторных 28-дневных циклов.

Дексаметазон в дозе 40 мг назначают 1 раз/сут в 1-4, 9-12 и 17-20 дни каждого 28-дневного цикла в ходе первых 4 циклов терапии, а затем - по 40 мг 1 раз/сутки в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла.

Модификация дозы в ходе лечения или его возобновления

Ниже представлены возможности модификации дозы при развитии нейтропении, тромбоцитопении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением Леналидомида нельзя исключить.

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось $<30 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе 15 мг 1 раз/сут
Каждое последующее снижение $<30 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе на 5 мг меньше предыдущей 1 раз/сут. Не использовать дозы менее 5 мг/сут

Нейтропения

Количество нейтрофилов	Рекомендации
Снизилось $<0.5 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ и нейтропения - единственное проявление токсичности	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе 25 мг 1 раз/сутки
Восстановилось $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе 15 мг 1 раз/сутки
Для каждого последующего снижения $<0.5 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе на 5 мг меньше предыдущей 1 раз/сут. Не использовать дозы менее 5 мг/сутки

Миелодиспластический синдром

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз/сутки в 1-21 день повторных 28-дневных циклов.

Ниже представлены возможности модификации дозы при развитии нейтропении, тромбоцитопении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением Леналидомида нельзя исключить.

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось $<25 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ - $<50 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе 2,5 или 5 мг 1 раз/сутки

Нейтропения

Количество нейтрофилов	Рекомендации
Снизилось $<0.5 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ и нейтропения - единственное проявление токсичности	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе 2,5 или 5 мг 1 раз/сутки

Лимфома из клеток мантийной зоны

Рекомендуемая начальная доза составляет 25 мг 1 раз/сутки в 1-21 день повторных 28-дневных циклов.

Ниже представлены возможности модификации дозы при развитии нейтропении, тромбоцитопении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением Леналидомида нельзя исключить.

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось $<0.5 \times 10^9/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе на 5 мг меньше предыдущей 1 раз/сут. Не использовать дозы менее 5 мг/сут

Нейтропения

Количество нейтрофилов	Рекомендации
Снизилось $<1 \times 10^6/\text{л}$ или Снизилось $<1 \times 10^6/\text{л}$ при температуре $\geq 38.5^\circ\text{C}$ или Снизилось $<0.5 \times 10^6/\text{л}$	Остановить лечение Леналидомидом
Восстановилось $\geq 1 \times 10^6/\text{л}$	Возобновить лечение Леналидомидом в дозе на 5 мг меньше предыдущей 1 раз/сут. Не использовать дозы менее 5 мг/сутки

Фармакокинетика леналидомида у пожилых больных не изучалась. В ходе клинических исследований леналидомид назначался больным в возрасте до 95 лет. Не отмечено различий эффективности и безопасности леналидомида в зависимости от возраста, хотя нельзя исключить большую чувствительность к препарату больных старшей возрастной группы. Поскольку у пожилых больных вероятность нарушения функции почек больше, дозу препарата нужно подбирать очень осторожно, при этом, во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Фармакокинетика леналидомида не изучалась у больных с нарушенной функцией печени, поэтому не представляется возможным представить рекомендации относительно коррекции дозы у этой категории больных.

Леналидомид выделяется, главным образом, почками. В связи с этим риск токсических реакций может возрастать при нарушении функции почек. При назначении Леналидомида пациентам с нарушенной почечной функцией рекомендуется следовать указанным ниже рекомендациям.

Начальная доза леналидомида в зависимости от степени нарушения функции почек

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза Леналидомида
≥ 50 мл/мин	25 мг 1 раз/сут (полная доза)
$30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 50 \text{ мл/мин}$	10 мг 1 раз/сут*
< 30 мл/мин, диализ не требуется	15 мг через день
< 30 мл/мин, диализ требуется	15 мг 3 раза в неделю после каждого сеанса гемодиализа

* Доза препарата может быть повышена до 15 мг 1 раз/сут после 2 циклов терапии при отсутствии ответа на терапию, но хорошей ее переносимости.

Побочное действие

У больных, получающих Леналидомид/дексаметазон, наиболее часто встречались следующие побочные реакции: нейтропения (39.4%), мышечная слабость (27.2%), астения (17.6%), запоры (23.5%), мышечные судороги (20.1%), тромбоцитопения (18.4%), анемия (17%), диарея (14.2%), сыпь (10.2%).

К наиболее тяжелым побочным реакциям относились:

- венозная тромбоземболия (тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии);
- нейтропения 4 степени тяжести.

Нейтропения и тромбоцитопения показали наибольшую зависимость от дозы препарата, что позволяет их успешно контролировать путем снижения дозы Леналидомида (дексаметазона).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто: ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$, включая единичные случаи).

Для большинства побочных эффектов не обнаружено различий в частоте развития в зависимости от вида терапии (Леналидомид/дексаметазон или плацебо/дексаметазон). Только отмеченные (*) побочные эффекты встречались существенно чаще у больных, получавших лечение Леналидомидом/дексаметазоном.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения*, тромбоцитопения*, анемия*; часто - фебрильная нейтропения, панцитопения, лейкопения*, лимфопения*;

нечасто - гранулоцитопения, гемолитическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолиз, моноцитопения, лейкоцитоз, лимфоаденопатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - фибрилляция предсердий, сердцебиение, тромбоз глубоких вен*, снижение АД*, повышение АД, ортостатическая гипотония, приливы крови к лицу; нечасто - застойная сердечная недостаточность, отек легких, недостаточность клапанов сердца, трепетание предсердий, тригеминия, брадикардия, тахикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, сосудистый коллапс, тромбоз и/или тромбофлебит поверхностных или глубоких вен конечностей, петехии, гематома, постфлебитический синдром, ишемия периферических сосудов.

Со стороны эндокринной системы: часто - синдром Кушинга; нечасто - недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз, гирсутизм.

Со стороны органа слуха: часто - головокружение; нечасто - глухота, снижение слуха, звон в ушах, боль или зуд в ушах.

Со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрительного восприятия, катаракта, снижение остроты зрения, повышение слезоотделения; нечасто - слепота, атеросклероз сосудов сетчатки, тромбоз вен сетчатки, кератит, отек века, конъюнктивит, зуд глаз, покраснение глаз, воспаление глаз, синдром «сухого глаза».

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - запор, диарея, тошнота; часто - рвота, диспепсия, боли в эпигастрии, гастрит, боли в животе, стоматит, сухость во рту, метеоризм; нечасто - желудочно-кишечные кровотечения, эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, колит, гастродуоденит, отсутствие слюноотделения, гастроэнтерит, боли в области пищевода, дисфагия, афтозный стоматит, обложенный язык, онемение слизистой оболочки полости рта, боль в языке и других органах полости рта, чувство дискомфорта в эпигастрии, кровоточивость десен, гингивит, проктит, геморрой.

Инфекции и инвазии: часто - пневмония*, инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, герпетические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, синусит, кандидоз и другие грибковые поражения слизистой оболочки полости рта; нечасто - септический шок, менингит, сепсис (в т.ч. на фоне нейтропении), подострый эндокардит, бронхопневмония, пневмоцистная пневмония, атипичная пневмония, вирусное поражение (опоясывающий лишай) глазного нерва, грибковые поражения стоп, бурсит, отит, пустулезная сыпь, бактериемия рода *Enterobacter*, рожистое воспаление, кандидоз половых органов, пищевода; простатит, воспаление подкожной клетчатки, бурсит, синусит, фурункулез, вирусные поражения анальной области.

Лабораторные показатели: часто - гипергликемия, гипокалиемия, гипокальциемия; нечасто - гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, удлинение протромбинового времени, увеличение МНО, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровня мочевины в сыворотке крови, повышение в сыворотке крови активности ЩФ, ЛДГ, АЛТ, С-реактивного белка, мочевины и креатинина, повышение или снижение активности тиреотропного гормона, положительная реакция на цитомегаловирус, приобретенная гипогаммаглобулинемия, хромосомные аномалии.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто - увеличение и снижение массы тела; часто - анорексия, дегидратация, задержка жидкости; нечасто - метаболический ацидоз,

сахарный диабет или его прогрессировать, дегидратация, кахексия, подагра, повышение аппетита.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - мышечные судороги*, мышечная слабость; часто - миопатия (в т.ч. стероидная миопатия), миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, боль в грудной клетке; нечасто - остеонекроз, атрофия мышц, мышечные спазмы, амиотрофия, опухание суставов, скованность в суставах, ночные судороги, деформация большого пальца стопы, боли в костях и мышцах.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - инсульт, потеря сознания, периферическая невропатия (в т.ч. сенсорная), головокружение, извращение вкуса, потеря вкусовой чувствительности, парестезии, головная боль, тремор*, гипестезия*, сонливость, снижение памяти; нечасто - внутримозговое кровоизлияние, тромбоз венозного синуса, тромботический инсульт, церебральная ишемия, преходящее нарушение мозгового кровообращения, лейкоэнцефалопатия, вазовагальные приступы, нейротоксичность, периферическая моторная невропатия, дизестезия, афония, дисфония, нарушения внимания, атаксия, нарушения равновесия, афония, постуральное головокружение, непроизвольные сокращения мышц, дискинезия, гиперестезия, моторная дисфункция, миастенический синдром, парестезии слизистой оболочки полости рта, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния.

Психические расстройства: очень часто - бессонница; часто - потеря ориентации, галлюцинации, депрессия, агрессия, возбуждение, нервозность, раздражительность, перепады настроения; нечасто - психоз, бред, изменения ментального статуса, обострение депрессии, расстройства сна, яркие сновидения, подавленное настроение, аффективная лабильность, апатия, потеря либидо, кошмарные сновидения, личностные изменения, панические атаки, тревожное состояние.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - почечная недостаточность; нечасто - острая почечная недостаточность, учащение мочеиспускания, почечный тубулярный некроз, цистит, гематурия, задержка мочи, дизурия, приобретенный синдром Фанкони, недержание мочи, полиурия, никтурия.

Со стороны репродуктивной системы: часто - эректильная дисфункция, гинекомастия, метроррагия, боль в сосках.

Со стороны дыхательной системы: часто - тромбоэмболия легочной артерии, одышка* (в т.ч. при физической нагрузке), кашель, бронхит, охриплость голоса, икота, фарингит, назофарингит; нечасто - бронхопневмопатия, бронхиальная астма, плевральные боли, респираторный дистресс, заложенность носа, заложенность придаточных пазух носа и болевые ощущения в них, повышение отделяемого из горла, ларингит, ринорея, чувство сухости в горле.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - кожная сыпь*; часто - отек лица, сухость кожи, зуд кожи*, эритема, фолликулит, гиперпигментация кожи, экзантема, повышенная потливость, ночные поты, алопеция; нечасто - узловатая эритема, высыпания на коже, в т.ч. эритематозная сыпь и зудящие высыпания, пигментация губ, экзема, эритродермия, поверхностные трещины кожи, гиперкератоз, обострение угревых высыпаний, пролежни, розовые угри, себорейный дерматит, пруриго, чувство жжения кожи, десквамация кожи, петехии, фоточувствительные реакции, депигментация кожи.

Новообразования: нечасто - базалиома, мультиформная глиобластома.

Системные реакции: очень часто - слабость*, астения*, периферические отеки; часто - лихорадка, озноб, воспаление слизистых оболочек, сонливость, чувство недомогания; нечасто - повышение температуры, боль в груди, чувство "заложенности" в груди, неустойчивость походки, жажда, гриппоподобный синдром, снижение работоспособности, замедление заживление ран.

Противопоказания

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе Беременность и лактация;
- детский возраст (недостаточно клинического опыта применения);
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушенное всасывание глюкозы-галактозы, т.к. капсулы Леналидомида содержат лактозу;
- повышенная чувствительность к леналидому или другим компонентам препарата.

Беременность и лактация

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Леналидомид - структурный аналог талидомида, который обладает выраженным тератогенным действием. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые и жизнеугрожающие нарушения внутренних органов плода (с частотой до 30%). *Экспериментальные исследования* на обезьянах показали результаты, сходные с описанными ранее результатами для талидомида. Риск развития врожденных дефектов очень велик, если Леналидомид принимается при беременности.

Неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности, должно распространяться и на женщин, и на мужчин.

Для женщин, не детородного возраста

Женщина-пациент 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*;
- ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом;
- двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе;
- генотип ХУ, синдром Тернера, анатомический дефект матки.

*- аменорея вследствие противораковой терапии не исключает наличие детородного потенциала.

Женщина детородного возраста должна:

- знать о тератогенном действии Леналидомида на не рожденного ребенка;
- понимать необходимость непрерывного использования эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время 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 приема Леналидомида после получения отрицательных результатов теста на беременность;
- осознавать необходимость и выполнять тест на беременность каждые 4 недели;
- подтвердить понимание всех возможных нежелательных последствий и их предупреждения на фоне лечения Леналидомидом.

Для мужчин:

Нет клинических данных о том, что леналидомид обнаруживается в семенной жидкости, поэтому мужчины, принимающие Леналидомид, должны:

- понимать риск тератогенного действия Леналидомида при сексуальном контакте с беременной женщиной;
- пользоваться презервативами при сексуальном контакте с беременными женщинами или женщинами детородного возраста, не используя надежные методы контрацепции.

Врач, назначающий лечение Леналидомидом, должен:

- быть уверенным в том, что пациент удовлетворяет всем условиям Программы предохранения от беременности;
- получить согласие пациента о соблюдении ею/им всех условий вышеуказанной Программы.

Правила контрацепции

Женщины детородного возраста должны использовать один из высокоэффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время терапии Леналидомидом и в течение 4 недель после окончания лечения, даже в случае перерывов в лечении. Исключение составляют лишь пациентки, которые воздерживаются от гетеросексуальных отношений на протяжении всего указанного срока, что документируется ежемесячно. При необходимости пациенты должны быть направлены к специалисту для подбора метод эффективной контрацепции.

К высокоэффективным методам контрацепции относят:

- 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 и дексаметазоном. Для эффективной контрацепции этим больным рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития тромбоэмболии сохраняется в течение 4-6 недель после прекращения приема комбинированных противозачаточных средств. Эффективность гормональных противозачаточных препаратов может быть снижена при одновременном назначении дексаметазона.

Пациенткам с нейтропенией, использующим в качестве противозачаточного средства подкожные гормональные импланты или внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел, необходимо профилактически назначать антибиотики в связи с повышенным риском инфекционных осложнений в момент установки этих терапевтических систем.

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 (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) должны выполняться в присутствии врача для всех женщин детородного возраста, включая и тех, которые

воздерживаются от гетеросексуальных отношений. Тесты выполняются в день назначения лечения или за 3 дня до визита к фармацевту, а затем каждые 4 недели, в т.ч. и после окончания приема Леналидомида. Результаты теста должны подтвердить факт отсутствия беременности у пациентки на фоне лечения Леналидомидом.

Мужчины-пациенты должны пользоваться презервативами в течение всего курса лечения Леналидомидом и в течение 1 недели после прерывания или прекращения лечения в том случае, если сексуальный партнер - женщина детородного возраста, не использующая высокоэффективные методы контрацепции.

Дополнительные предосторожности

Пациенты не должны передавать Леналидомид другим лицам. Неиспользованный препарат необходимо вернуть в медицинское учреждение.

Пациентам не разрешается сдавать кровь или сперму в качестве донора на протяжении всего лечения Леналидомидом и в течение одной недели после его окончания.

Обучающие материалы

Для повышения безопасности терапии Леналидомидом и снижения риска тератогенного эффекта в помощь пациентам предоставляются обучающие материалы, которые включают всю необходимую информацию о препарате, а также Программу предохранения от беременности. Владелец регистрационного удостоверения обеспечивает врачей необходимыми для их пациентов материалами. Подробную информацию о тератогенном риске Леналидомида и мерах по предохранению от беременности врач передает пациенткам, детородного возраста и сексуально активным мужчинам.

Особые указания

Лечение Леналидомидом необходимо проводить под наблюдением гематолога или химиотерапевта.

Венозная тромбоземболия

На фоне комбинированной терапии Леналидомидом и дексаметазоном отмечается повышение частоты тромбозов глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии у больных множественной миеломой. Наибольшее прогностическое значение имеют тромбоземболические осложнения в анамнезе, сопутствующая терапия эритропоезином, заместительная гормональная терапия. Концентрация гемоглобина выше 13 г% у больных множественной миеломой, получающих лечение Леналидомидом и дексаметазоном, предполагает прекращение терапии эритропоезином. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения к врачу в случае появления таких симптомов как одышка, боль в грудной клетке, отек верхней или нижней конечности. Для профилактики венозных тромбоземболии, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска, рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины или варфарин. Решение о назначении противотромботической терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска.

Нейтропения и тромбоцитопения

Риск развития нейтропении 4 степени тяжести у больных множественной миеломой 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). Эпизоды фебрильной нейтропении регистрируются нечасто (0.6% в группе больных, получавших Леналидомид/дексаметазон, и 0.0% в группе больных, получавших плацебо/дексаметазон). Пациенты должны быть проинформированы о

необходимости своевременно сообщать лечащему врачу о любых повышениях температуры выше 38°C. При необходимости доза препарата может быть снижена. При выраженной нейтропении целесообразно назначение препаратов фактора роста.

Высокая частота развития тромбоцитопении 3 и 4 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). Рекомендуется тщательный контроль со стороны и врача, и пациента симптомов повышенной кровоточивости, включая петехии и кровохарканье. При необходимости доза препарата может быть снижена.

В течение первых 2-х месяцев лечения Леналидомидом рекомендуется каждую неделю проводить развернутый анализ крови, включая определение количества лейкоцитов, формулы крови, количества тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита. В последующем исследования крови должны выполняться ежемесячно. Уменьшение числа клеток крови может потребовать снижения дозы Леналидомида.

К проявлениям токсичности Леналидомида, которые наиболее часто ограничивают его применение, относятся нейтропения и тромбоцитопения. В связи с этим, решение о совместном назначении Леналидомида и других иммунодепрессивных препаратов должно быть клинически обоснованным.

Почечная недостаточность

Учитывая преимущественное выделение Леналидомида почками, у больных почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу Леналидомида.

Функция щитовидной железы

Необходим регулярный контроль функции щитовидной железы в связи с возможностью Леналидомида вызывать гипотиреоз.

Периферическая невропатия

Нельзя исключить возможность нейротоксического действия Леналидомида при длительном его приеме, учитывая структурное подобие молекул Леналидомида и талидомида, который известен своим выраженным нейротоксическим побочным эффектом.

Синдром лизиса опухоли

В связи с выраженной антинеопластической активностью Леналидомида возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у больных, имеющих большую опухолевую массу. За этими больными должно быть организовано соответствующее наблюдение, и применение общепринятых профилактических мер.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные действия Леналидомида, такие как головокружение, слабость, сонливость и неясное зрение могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В этой связи при управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует проявлять особую осторожность.

Передозировка

В настоящее время не получено информации о случаях передозировки.

Лекарственное взаимодействие

Взаимное влияние на метаболизм леналидомида и других препаратов маловероятно в связи с тем, что леналидомид не метаболизируется с помощью системы цитохрома P450.

Одновременное назначение леналидомида с дигоксином сопровождается увеличением плазменной концентрации дигоксина (C_{\max} дигоксина составляла 114%, AUC - 108%). Таким образом, на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина. Дексаметазон, который является обязательным компонентом лечебной схемы с Леналидомидом, может уменьшать эффективность пероральных контрацептивов. Для эффективного предупреждения беременности необходимо использовать средства, указанные в Программе предохранения от беременности.

Не отмечено взаимного влияния на фармакокинетические параметры леналидомида и варфарина. Учитывая использование в комплексе с леналидомидом дексаметазона, нельзя исключить влияние последнего на эффекты варфарина. Таким образом, на фоне комбинированной терапии леналидомидом и дексаметазоном рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина.

Упаковка

По 28 капсул с дозировкой 5 и 10 мг, по 21 капсуле с дозировкой 15 и 25 мг или по 100 капсул с дозировкой 5, 10, 15 и 25 мг помещают в контейнеры из полиэтилена высокой плотности. Каждый контейнер вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.

Условия и сроки хранения

Хранить, в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь, ул. Академика В. Ф. Купревича, д.5, к.3, г. Минск, 220141, тел./факс: +375 17 268 63 64 по заказу СООО «НАТИВИТА», Республика Беларусь