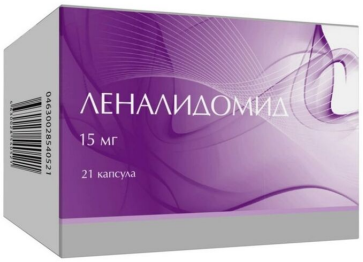
Инструкция по применению
Леналидомид Капсулы 15 мг 21 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: ИЗВАРИНО ФАРМА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Леналидомид
Количество в упаковке: 21
Дозировка действующего вещества: 15 мг

Описание

Твердые желатиновые капсулы, корпус и крышечка непрозрачные, от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета. Содержимое капсул - порошкообразная масса (допускается ее уплотнение) от белого или почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Леналидомид

Состав

1 капсула 15 мг содержит: Содержимое капсулы: Действующее вещество: леналидомид - 15 мг. Вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая (тип 112), натрия кроскармеллоза, магния стеарат. Состав твердой желатиновой капсулы № 1: титана диоксид, желатин.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Леналидомид — рацемическая смесь двух оптически активных форм (S(-) и R(+)). Абсорбция: быстро всасывается после приёма внутрь; максимальная концентрация (Cmax) — через 0,5–2 часа после приёма; фармакокинетика линейная: Cmax и AUC растут пропорционально дозе; не кумулируется при повторных приёмах; приём пищи не влияет на усвоение; у пациентов с ММ экспозиция выше, чем у здоровых (из-за более низкого клиренса). Распределение: связывание с белками плазмы: 23 % (пациенты с ММ), 29 % (здоровые); в семенной жидкости — Метаболизм и выведение: практически не метаболизируется (82 % выводится почками в неизменённом виде); почечный клиренс превышает скорость гломерулярной фильтрации (активный процесс); период полувыведения: 3 часа (здоровые), 3–5 часов (пациенты с ММ); изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме (низкий риск взаимодействий); не является субстратом ряда переносчиков (BCRP, MRP, OAT, OCT и др.). Пожилые пациенты: специальных исследований не проводилось; популяционный анализ (39–85 лет) не выявил влияния возраста на клиренс; требуется контроль функции почек из-за повышенного риска её нарушения. Почечная недостаточность: Cmax не зависит от функции почек; выведение замедляется пропорционально степени нарушения функции; при КК AUC повышается в 2,5–5 раз; период полувыведения — до ~9 часов; ~30 % выводится за 4-часовой сеанс диализа. Печёночная недостаточность: лёгкая степень: не влияет на клиренс; средняя и тяжёлая степень: данных нет. Другие факторы: масса тела (33–135 кг), пол, раса, вид заболевания не влияют на клиренс; данных о поступлении в грудное молоко нет. Доклинические данные по безопасности: острая токсичность у грызунов: летальные дозы > 2000 мг/кг/сут; NOAEL у обезьян: дозы 4–6 мг/кг/сут (20 недель): гибель, токсичность (потеря веса, цитопения, геморрагии, воспаление ЖКТ); дозы 1–2 мг/кг /сут (до 1 года): обратимые изменения костного мозга, атрофия вилочковой железы; доза 1 мг/кг/сут: снижение лейкоцитов (соответствует человеческой дозе). в исследованиях мутагенности in vitro — нет влияния на генетическом/хромосомном уровне.

Показания

Множественная миелома Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее нелеченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии. Миелодиспластические синдромы Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развившейся на фоне миелодиспластических синдромов низкой или промежуточной-1 группы риска, ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствие других цитогенетических нарушений. Лимфома из клеток мантийной зоны Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны.

Способ применения и дозы

Лечение леналидомидом проводится под наблюдением врача-химиотерапевта. Общие принципы дозирования и коррекции: изменение дозы — на основании клинических и лабораторных данных; при тромбоцитопении, нейтропении 3–4 степени или другой токсичности 3–4 степени — коррекция дозы/возобновление лечения; при нейтропении — рассмотреть назначение фактора роста; если пропущенная доза не принята в течение 12 ч — пропустить, следующая доза — в обычное время; приём — только внутрь. Режим дозирования при впервые диагностированной множественной миеломе (ВДММ) после ТГСК: начало терапии — при восстановлении гематологических показателей, отсутствии прогрессирования; не назначать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л; начальная доза: 10 мг/сут (1–28 день 28-дневных циклов); после 3 циклов — возможно повышение до 15 мг/сут при хорошей переносимости. Коррекция дозы при тромбоцитопении (ВДММ после ТГСК): снижение до 9/л — приостановить лечение; восстановление до ⩾ 30 × 109/л — возобновить в дозе уровня -1; повторное снижение — приостановить, при восстановлении — возобновить в следующей более низкой дозе. Коррекция дозы при нейтропении (ВДММ после ТГСК): снижение до 9/л — приостановить лечение; восстановление до ⩾ 0,5 × 1 Newton9/л — возобновить в дозе уровня -1; повторное снижение — приостановить, при восстановлении — возобновить в следующей более низкой дозе. ВДММ: комбинация с дексаметазоном (без ТГСК): не начинать при АЧН 9 /л или тромбоцитах 9/л; леналидомид: 25 мг/сут (1–21 день 28-дневных циклов); дексаметазон: 40 мг/сут в 1, 8, 15, 22 дни цикла; продолжение терапии — до

прогрессирования или непереносимости. Коррекция дозы при тромбоцитопении (комбинация с дексаметазоном): снижение до 9/л — прекратить лечение до конца цикла; восстановление до ⩾ 50 × 109/л — возобновить в меньшей дозе (снизить на уровень в следующем цикле). Коррекция дозы при нейтропении (комбинация с дексаметазоном): первое снижение до 9/л — приостановить лечение; восстановление до ⩾ 1 × 109/л (нейтропения — единственное проявление токсичности) — возобновить в начальной дозе; восстановление до ⩾ 0,5 × 109/л (есть другие виды токсичности) — возобновить в дозе уровня -1; повторное снижение — приостановить, при восстановлении — возобновить в следующей более низкой дозе. ВДММ: комбинация с мелфаланом и преднизолоном: не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л; леналидомид: 10 мг/сут (1–21 день, до 9 циклов); мелфалан: 0,18 мг/кг (1–4 дни); преднизолон: 2 мг/кг (1–4 дни); после 9 циклов или при непереносимости — монотерапия леналидомидом: 10 мг/сут (1–21 день циклов). Коррекция дозы при тромбоцитопении (комбинация с мелфаланом и преднизолоном): снижение до 9/л — приостановить лечение; восстановление до ⩾ 25 × 109/л — возобновить в дозе уровня -1; повторное снижение — приостановить, при восстановлении — возобновить в дозе уровня -2 или -3. Коррекция дозы при нейтропении (комбинация с мелфаланом и преднизолоном): снижение до 9/л — приостановить лечение; восстановление до ⩾ 0,5 × 109/л (нейтропения — единственное проявление токсичности) — возобновить в начальной дозе; восстановление до ⩾ 0,5 × 109/л (есть другие виды токсичности) — возобновить в дозе уровня -1; повторное снижение — приостановить, при восстановлении — возобновить в следующей более низкой дозе. ММ после ⩾ 1 линии терапии: не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л (или 9/л при высокой инфильтрации костного мозга); леналидомид: 25 мг/сут (1–21 день 28-дневных циклов); дексаметазон: 40 мг/сут в 1–4, 9–12, 17–20 дни первых 4 циклов, затем 40 мг в 1–4 дни; коррекция дозы — согласно таблицам снижения. МДС: не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л; начальная доза: 10 мг/сут (1–21 день 28-дневных циклов); коррекция дозы — согласно таблицам снижения. ЛМК:

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата. - Беременность и период грудного вскармливания. - Сохраненный репродуктивный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы контролируемого медицинского применения леналидомида (см. раздел Особые указания). - Невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе Особые указания. - Детский возраст до 18 лет (по соображениям безопасности).

Применение при беременности и кормлении грудью

Учитывая наличие тератогенного потенциала, применение леналидомида должно осуществляться в строгом соответствии с Программой контролируемого медицинского применения леналидомида (см. раздел Особые указания), за исключением тех случаев, когда отсутствие репродуктивного потенциала у пациентки надежно подтверждено. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом /Контрацепция для мужчин и женщин Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции. Если пациентка забеременела, применение леналидомида должно быть прекращено, пациентку необходимо направить на консультацию к врачу-тератологу для осмотра и клинических рекомендаций. В случае беременности женщины, являющейся сексуальным партнером пациента, получающего леналидомид, ее также направляют к врачу-тератологу для осмотра и клинических рекомендаций. Леналидомид содержится в семенной жидкости пациентов в период лечения в предельно низких концентрациях и не определяется у здоровых мужчин через 3 дня после прекращения применения препарата (см. раздел Фармакокинетика). В качестве меры предосторожности, учитывая возможное снижение скорости выведения препарата у пациентов особых групп, например, при нарушении функции почек, все мужчины, принимающие леналидомид, должны пользоваться презервативами в течение всего курса лечения, во время перерыва в лечении и в течение 1 недели после прекращения лечения в том случае, если сексуальный партнер - беременная женщина или женщина с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующая контрацепцию. Беременность Леналидомид - структурный аналог талидомида, который является известным тератогеном. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые и жизнеугрожающие врожденные нарушения у плода. Исследование влияния леналидомида на эмбриофетальное развитие проводилось на обезьянах, которым вводили препарат в дозах от 0,5 до 4 мг /кг/сут. Результаты этого исследования показали, что леналидомид вызывал развитие внешних дефектов, в том числе, заращение анального отверстия и нарушение развития верхних и нижних конечностей (изогнутые, укороченные, деформированные, недоразвитые и/или частично отсутствующие конечности, олигодактилия и/или многопалость) у детенышей самок обезьян, которые получали препарат во время беременности. Вследствие ожидаемого тератогенного эффекта леналидомида его прием противопоказан во время беременности (см. раздел Противопоказания). Период грудного вскармливания Неизвестно, поступает ли леналидомид в грудное молоко. В связи с этим в период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено. Фертильность Результаты исследования репродуктивной функции, которое проводили на крысах с применением леналидомида в дозах до 500 мг/кг (эти дозы превышали

приблизительно в 200-500 раз терапевтические дозы для человека, 25 мг и 10 мг, соответственно, в пересчете на площадь поверхности тела), не продемонстрировали нарушения фертильности или токсичности для организма родителей. Нет данных

Побочные действия

Обзор профиля безопасности леналидомида Впервые диагностированная множественная миелома (ВДММ) после ТГСК (поддерживающая терапия) Серьёзные НЛР (⩾ 5 %): пневмонии — 10,6 %; инфекционные заболевания лёгких — 9,4 %. Частые НЛР: нейтропения — 60,8–71,9 %; тромбоцитопения — 23,5–61,6 %; бронхит — 47,4 %; диарея — 38,9–46,4 %; назофарингит — 34,8 %; мышечные судороги — 33,4 %; лейкопения — 18,8–31,7 %; астения — 29,7 %; кашель — 27,3 %; инфекции верхних дыхательных путей — 26,8 %; сыпь — 25,0 %; гастроэнтерит — 22,5 %; лихорадка — 20,5 %; повышенная утомляемость — 17,9 %; анемия — 13,8 %. ВДММ: терапия леналидомидом + низкие дозы дексаметазона Серьёзные НЛР (⩾ 5 %): пневмония — 9,8 %; почечная недостаточность (в т. ч. острая) — 6,3 %. Частые НЛР: диарея — 45,5 %; повышенная утомляемость — 32,8 %; боли в спине — 32,0 %; астения — 28,2 %; бессонница — 27,6 %; сыпь — 24,3 %; снижение аппетита — 23,1 %; кашель — 22,7 %; лихорадка — 21,4 %; мышечные судороги — 20,5 %. ВДММ: леналидомид + мелфалан + преднизолон Серьёзные НЛР (⩾ 5 %): фебрильная нейтропения — 6,0 %; анемия — 5,3 %. Частые НЛР: нейтропения — 83,3 %; анемия — 70,7 %; тромбоцитопения — 70,0 %; лейкопения — 38,8 %; запор — 34,0 %; диарея — 33,3 %; сыпь — 28,9 %; лихорадка — 27,0 %; периферические отёки — 25,0 %; кашель — 24,0 %; снижение аппетита — 23,7 %; астения — 22,0 %. Множественная миелома (ММ) после ⩾ 1 линии терапии Серьёзные НЛР: венозная тромбоэмболия (ТЭ: тромбоз глубоких вен, ТЭ лёгочной артерии); нейтропения 4 степени тяжести. Частые НЛР: повышенная утомляемость — 43,9 %; нейтропения — 42,2 %; запоры — 40,5 %; диарея — 38,5 %; мышечные судороги — 33,4 %; анемия — 31,4 %; тромбоцитопения — 21,5 %; сыпь — 21,2 %. Миелодиспластические синдромы (МДС) Большинство НЛР развиваются в первые 16 недель терапии. Серьёзные НЛР: венозная ТЭ (тромбоз глубоких вен, ТЭ лёгочной артерии); нейтропения 3–4 степени, фебрильная нейтропения; тромбоцитопения 3–4 степени. Частые НЛР: нейтропения — 76,8 %; тромбоцитопения — 46,4 %; диарея — 34,8 %; запор — 19,6 %; тошнота — 19,6 %; зуд — 25,4 %; сыпь — 18,1 %; повышенная утомляемость — 18,1 %; мышечные судороги — 16,7 %. Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛМК) Серьёзные НЛР: нейтропения — 3,6 %; ТЭ лёгочной артерии — 3,6 %; диарея — 3,6 %. Частые НЛР: нейтропения — 50,9 %; анемия — 28,7 %; диарея — 22,8 %; повышенная утомляемость — 21,0 %; запор — 17,4 %; лихорадка — 16,8 %; сыпь (включая аллергический дерматит) — 16,2 %. Пациенты с большой массой опухоли — группа высокого риска ранней смерти.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Эритропоэтические лекарственные средства, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоза, например, препараты для гормонозаместительной терапии, следует применять с осторожностью у пациентов с ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном. Пероральные контрацептивы: не проводилось исследования лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами. Леналидомид не является индуктором ферментов системы цитохрома. В исследовании in vitro на гепатоцитах человека леналидомид в различных концентрациях не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Поэтому на фоне монотерапии леналидомидом не предполагается индукции, приводящей к снижению эффективности препаратов, в т.ч. гормональных контрацептивов. Однако дексаметазон, являясь слабым/умеренным индуктором изофермента CYP3A4, вероятно, влияет и на другие ферменты, а также транспортеры. Нельзя исключить возможность снижения эффективности пероральных контрацептивов на фоне терапии. Поэтому следует предпринимать эффективные меры предохранения от беременности (см. разделы Применение при беременности и в период грудного вскармливания и Особые указания). Варфарин: не отмечено влияния леналидомида в дозе 10 мг, принимаемого многократно, на фармакокинетические параметры R- и S-варфарина при его однократном приеме. Одновременное однократное применение варфарина в дозе 25 мг с леналидомидом не влияло на фармакокинетику последнего. Однако неизвестно, имеется ли взаимодействие при клиническом применении (сопутствующая терапия с дексаметазоном). Дексаметазон является слабым/умеренным индуктором ферментов и его влияние на варфарин неизвестно. Рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина во время терапии леналидомидом. Дигоксин: одновременное назначение леналидомида в дозе 10 мг/сут увеличивало плазменную экспозицию дигоксина (0,5 мг, однократно) на 14 % с доверительным интервалом (ДИ) 90 % [0,52 %-28,2 %]. Неизвестно, будет ли этот эффект иным в клинической ситуации (более высокие дозы леналидомида и сопутствующая терапия дексаметазоном). Поэтому на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать

концентрацию дигоксина. Статины: существует повышенный риск рабдомиолиза в случае совместного применения статинов и леналидомида, что может объясняться суммированием действия этих препаратов. Необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение, особенно в первые недели лечения. Дексаметазон: одновременный однократный или многократный прием дексаметазона (40 мг один раз в день) не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида при его многократном приеме в дозе 25 мг один раз в день. Взаимодействие с ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp): леналидомид in vitro является субстратом P-gp, но не ингибитором P-gp. Одновременное многократное применение сильного ингибитора P-gp, хинидина (600 мг два раза в день), или умеренного ингибитора P-gp/субстрата, темсиролимуса (25 мг), не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида (25 мг/день). Фармакокинетика темсиролимуса не изменялась при совместном применении с леналидомидом.

Особые указания

Противопоказания к применению леналидомида: повышенная чувствительность к леналидомиду или компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; сохранённый репродуктивный потенциал (без соблюдения условий Программы контролируемого применения); невозможность соблюдать меры контрацепции; возраст до 18 лет; ВДММ у пациентов ⩾ 75 лет; почечная и/или печёночная недостаточность; факторы риска тромбоэмболий (в т. ч. тромбоз в анамнезе при комбинации с дексаметазоном); совместный приём со статинами, миелодепрессивными препаратами, средствами, повышающими риск кровотечений /тромбозов; ЛМК с высокой опухолевой массой; гепатит В (HBV) в анамнезе (включая анти-HBc+ при HBsAg–). Особые указания: Из-за тератогенного потенциала применение леналидомида строго регулируется Программой контролируемого медицинского применения. Контрацепция: женщины с сохранённым репродуктивным потенциалом — эффективные методы контрацепции; при беременности — прекращение терапии, консультация тератолога; мужчины — презерватив на протяжении лечения, перерывов и 1 неделю после (если партнёрша беременна или не использует контрацепцию). Беременность и грудное вскармливание: леналидомид — структурный аналог талидомида (тератоген); противопоказан при беременности; грудное вскармливание — прекратить. Режим дозирования: ВДММ, поддерживающая терапия после ТГСК: начальная доза: 10 мг/сут (1–28 день 28-дневных циклов); после 3 циклов — возможно повышение до 15 мг/сут при хорошей переносимости; не назначать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л. ВДММ, комбинация с дексаметазоном (без ТГСК): леналидомид: 25 мг/сут (1–21 день 28-дневных циклов); дексаметазон: 40

мг/сут в 1, 8, 15, 22 дни цикла; не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л. ВДММ, комбинация с мелфаланом и преднизолоном: леналидомид: 10 мг/сут (1–21 день, до 9 циклов); мелфалан: 0,18 мг/кг (1–4 дни); преднизолон: 2 мг/кг (1–4 дни); не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л. ММ после ⩾ 1 линии терапии: леналидомид: 25 мг /сут (1–21 день 28-дневных циклов); дексаметазон: 40 мг/сут в 1–4, 9–12, 17–20 дни первых 4 циклов, затем 40 мг в 1–4 дни; не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9 /л (или 9/л при высокой инфильтрации костного мозга). МДС: начальная доза: 10 мг /сут (1–21 день 28-дневных циклов); не начинать при АЧН 9/л или тромбоцитах 9/л. ЛМК: начальная доза: 25 мг/сут (1–21 день 28-дневных циклов). Коррекция дозы при токсичности: Тромбоцитопения: приостановка при тромбоцитах возобновление — в дозе следующего более низкого уровня после восстановления. Нейтропения: приостановка при АЧН возобновление — в дозе следующего более низкого уровня после восстановления; возможно добавление Г-КСФ (по решению врача). Особые группы пациентов: дети и подростки: не рекомендуется до 18 лет; пожилые: осторожный подбор дозы, мониторинг функции почек; почечная недостаточность: осторожность, мониторинг функции почек; для лёгкой степени — коррекция дозы не требуется. Примечание: подробные таблицы пошагового снижения доз и критерии возобновления терапии см. в полных инструкциях по каждому показанию.

Условия хранения

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