Инструкция по применению
Миеланикс Капсулы 25 мг 21 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Фарм-Синтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Леналидомид
Количество в упаковке: 21



Описание

Капсулы 25,0 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0 цилиндрической формы, корпус белого цвета, крышечка белого цвета. Содержимое капсул - порошок от белого или почти белого до светло-желтого цвета.

Действующее вещество

Леналидомид

Состав

1 капсула 25,0 мг содержит: Действующее вещество: леналидомид 25,0 мг Вспомогательные вещества: Лактоза 200,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая тип 102 159,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, магния стеарат 4,0 мг. Капсулы желатиновые № 0: корпус капсулы: титана диоксид 2,0 %, желатин q.s. 100 % крышечка капсулы: титана диоксид 2,0 %, желатин q.s. 100 %.

Форма выпуска

Капсулы

Показания

Множественная миелома В комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой. Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили по меньшей мере одну линию терапии. Миелодиспластические синдромы 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. Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны В комбинации с ритуксимабом (анти-CD20 антителом) для лечения взрослых пациентов с ранее леченной фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны.

Способ применения и дозы

Лечение леналидомидом необходимо проводить под наблюдением врача-химиотерапевта. Для всех показаний, указанных ниже: Изменение дозы должно производиться на основании клинических и лабораторных данных (см. раздел Особые указания). Изменение дозы в ходе лечения или его возобновления следует производить при развитии тромбоцитопении, нейтропении 3 и 4 степени тяжести или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением леналидомида нельзя исключить. В случае нейтропении следует рассмотреть возможность назначения пациенту фактора роста. Если с момента пропущенного приема очередной дозы препарата прошло менее 12 ч, пациент может принять эту пропущенную дозу, а если прошло более 12 ч - пропущенную дозу принимать не следует. Следующая доза должна быть принята на следующий день, в обычное время. МИЕЛАНИКС предназначен только для приема внутрь. Для осуществления приведенных режимов дозирования необходимо использовать препарат в соответствующих дозировках (в т. ч. 2,5 мг, 5,0 мг, 7,5 мг, 10,0 мг, 15,0 мг, 20,0 мг, 25,0 мг). Режим дозирования Впервые диагностированная множественная миелома (ВДММ) Леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой Начальная терапия: Леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном. Не следует начинать терапию леналидомидом в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) Рекомендуемая доза Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг один раз в день внутрь, либо: с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла лечения, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения. Бортезомиб должен применяться в виде подкожной инъекции (1,3 мг /м2 площади поверхности тела) два раза в неделю в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21- или 28-дневного цикла. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет: 20 мг один раз в день внутрь в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или 40 мг один раз в день внутрь с 1 по 4 и с 9 по 12 день каждого цикла. Рекомендуется до 8 повторных 21-дневных или 6 повторных 28-дневных циклов (24 недели начальной терапии). Рекомендуемый режим дозирования для леналидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном До 8 циклов День (21-дневного цикла) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15-21 Леналидомид (25 мг) Бортезомиб (1,3 мг/м2) Дексаметазон (20 мг) или До 6 циклов День 28-дневного цикла 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22-28 Леналидомид (25 мг) Бортезомиб (1,3 мг/м2) Дексаметазон (40 мг) Непрерывная терапия у пациентов, которым показана трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) У пациентов, которым показана ТГСК, мобилизация гематологических стволовых клеток должна происходить в первые 4 цикла начальной терапии. Непрерывная терапия у пациентов, которым не показана трансплантация: Леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболеван

Противопоказания

Гиперчувствительность 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 препарата МИЕЛАНИКС (см. разделы Особые указания и Применение при беременности и в период грудного вскармливания). 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 препарата МИЕЛАНИКС (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 т. ч. заращение анального отверстия и нарушение развития верхних и нижних конечностей (изогнутые, укороченные, деформированные, недоразвитые и/или частично отсутствующие конечности, олигодактилия и/или многопалость) у детенышей самок обезьян, которые получали препарат во время беременности. Также у единичных плодов наблюдалось повреждение внутренних органов (изменение цвета, красные очаги в различных органах, небольшая бесцветная масса выше атриовентрикулярного клапана, уменьшенный желчный пузырь, деформированная диафрагма). Экспериментальные исследования леналидомида на обезьянах показали результаты, сходные с описанными ранее для талидомида. 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.

Побочные действия

Обзор профиля безопасности Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым показана трансплантация, получавшие Леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном В двух клинических исследованиях серьезные НЛР, которые наблюдались чаще (≥ 5 %) при приеме леналидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, были следующими: пневмония (5,9 %). Следующие НЛР регистрировались чаще у пациентов, принимавших Леналидомид в комбинации с подкожным введением бортезомиба и дексаметазоном: периферическая нейропатия (35,2 %), нейтропения (31,9 %), тромбоцитопения (25,3 %). Следующие НЛР регистрировались чаще у пациентов, принимавших Леналидомид в комбинации с внутривенным введением бортезомиба и дексаметазоном: периферическая нейропатия (54,8 %), лимфопения (52,2 %). Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты после ТГСК с последующей поддерживающей терапией леналидомидом Следующие серьезные НЛР наблюдались чаще (≥ 5 %) на фоне поддерживающей терапии леналидомидом, чем плацебо: пневмония (10,6 %) инфекционные заболевания легких (9,4 %). В двух КИ следующие НЛР регистрировались чаще у пациентов, принимавших Леналидомид в рамках поддерживающей терапии, чем плацебо: нейтропения (60,871,9 %), тромбоцитопения (23,5-61,6 %), бронхит (47,4 %), диарея (38,9-46,4 %), назофарингит (34,8 %), мышечные судороги (33,4 %), лейкопения (18,8-31,7 %), астения (29,7 %), кашель (27,3 %), инфекции верхних дыхательных путей (26,8 %), сыпь (25,0 %), гастроэнтерит (22,5 %), лихорадка (20,5 %), повышенная утомляемость (17,9 %) и анемия (13,8 %). Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана

трансплантация, получавшие Леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном Следующие серьезные НЛР наблюдались чаще (≥ 5 %) при приеме леналидомида в комбинации с внутривенным введением бортезомиба и дексаметазоном, чем при приеме леналидомида в комбинации с дексаметазоном: снижение артериального давления (6,5 %) инфекционные заболевания легких (5,7 %) обезвоживание (5,0 %). Следующие НЛР встречались чаще на фоне приема леналидомида в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, чем на фоне приема леналидомида в комбинации с дексаметазоном: повышенная утомляемость (73,7 %), периферическая нейропатия (71,8 %), тромбоцитопения (57,6 %), запор (56,1 %), гипокальциемия (50,0 %). Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие Леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона Серьезными НЛР, наблюдаемыми чаще (≥ 5 %) при приеме леналидомида в комбинации с низкой дозой дексаметазона при непрерывном лечении (Rd) или лечении в течение 18-ти 4- недельных циклов (Rd18), чем на фоне приема мелфалана, преднизолона и талидомида (MPT), были: пневмония (9,8 %) почечная недостаточность (включая острую) (6,3 %). Из НЛР на фоне приема Rd или Rd18 чаще, чем на фоне MPT наблюдались: диарея (45,5 %), повышенная утомляемость (32,8 %), боль в спине (32,0 %), астения (28,2 %), бессонница (27,6 %), сыпь (24,3 %), снижение аппетита (23,1 %), кашель (22,7 %), лихорадка (21,4 %), а также мышечные судороги (20,5 %). Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие Леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном Серьезными НЛР, более часто (≥ 5 %) наблюдаемыми при приеме мелфалана, преднизолона и леналидомида с последующей поддерживающей терапией леналидомидом (MPR+R) или при приеме мелфалана, преднизолона и леналидомида с последующей поддерживающей терапией плацебо (MPR+p), чем при приеме мелфалана, преднизолона и плацебо с последующей поддерживающей терапией плацебо (MPp+p), были: фебрильная нейтропения (6,0 %) анемия (5,3 %). Из НЛР чаще наблюдались при приеме MPR+R или MPR+p, чем при приеме MPp+p: нейтропения (83,3 %), анемия (70,7 %), тромбоцитопения (70,0 %), лейкопения (38,8 %), запор (34,0 %), диарея (33,3 %), сыпь (28,9 %), лихорадка (27,0 %), периферические отеки (25,0 %), кашель (24,0 %), снижение аппетита (23,7 %) и астения (22,0 %). Множественная миелома: пациенты, получившие как минимум одну линию терапии К серьезным НЛР, зарегистрированным на фоне применения леналидомида/дексаметазона чаще, чем на фоне плацебо/дексаметазона, относились: венозная тромбоэмболия (ТЭ) (тромбоз глубоких вен, ТЭ легочной артерии) нейтропения 4 степени тяжести. Следующие НЛР у пациентов с ММ встречались чаще на фоне приема леналидомида и дексаметазона, чем на фоне приема плацебо и дексаметазона: повышенная утомляемость (43,9 %), нейтропения (42,2 %), запоры (40,5 %), диарея (38,5 %), мышечные судороги (33,4 %),

анемия (31,4 %), тромбоцитопения (21,5 %) и сыпь (21,2 %). Миелодиспластические синдромы Большинство НЛР, как правило, развивались в течение первых 16 недель лечения леналидомидом. Серьезные НЛР включали: венозную ТЭ (тромбоз глубоких вен, ТЭ легочной артерии) нейтропению 3 или 4 степени тяжести, фебрильную нейтропению и тромбоцитопению 3 или 4 степени тяжести. НЛР, которые наблюдались наиболее часто при лечении леналидомидом были следующие: нейтропения (76,8 %), тромбоцитопения (46,4 %), диарея (34,8 %), запор (19,6 %), тошнота (19,6 %), зуд (25,4 %), сыпь (18,1 %), повышенная утомляемость (18,1 %) и мышечные судороги (16,7 %). Лимфома из клеток мантийной зоны Серьезные НЛР, которые наблюдались чаще в группе леналидомида были представлены: нейтропенией (3,6 %) ТЭ легочной артерии (3,6 %) диареей (3,6 %). Следующие НЛР развивались чаще в группе леналидомида: нейтропения (50,9 %), анемия (28,7 %), диарея (22,8 %), повышенная утомляемость (21,0 %), запор (17,4 %), лихорадка (16,8 %) и сыпь (включая аллергический дерматит) (16,2 %). Пациенты с исходно большой массой опухоли относятся к группе высокого риска ранней смерти. Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны Следующие серьезные НЛР наблюдались чаще в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с группой плацебо/ритуксимаб: фебрильная нейтропения (2,8 %) ТЭ легочной артерии (2,3 %). Следующие НЛР развивались чаще в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с группой плацебо/ритуксимаб (как минимум, на 2 % чаще в одной группе, чем в другой): нейтропения (58 %), диарея (31,3 %), лейкопения (28,4 %), запор (26,1 %), повышенная утомляемость (21,6 %) и лихорадка (21,0 %). Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но НЛР были включены в соответствующую категорию в таблице ниже согласно максимальной частоте встречаемости в одном из основных КИ. Сводная таблица НЛР на фоне монотерапии леналидомидом при множественной миеломе Таблица 1 подготовлена по данным, полученным в ходе проведения КИ у пациентов с ВДММ после ТГСК, получавших поддерживающую терапию леналидомидом. Данные не корректировались для отражения большей продолжительности лечения леналидомидом (до прогрессирования) в сравнении с группой плацебо в основных КИ ММ. Таблица 1. НЛР, зарегистрированные в КИ у пациентов с ММ, получавших поддерживающую терапию леналидомидом Класс системы органов/ Предпочтительный термин Все НЛР / Частота НЛР 3 и 4 степени тяжести / Частота Инфекции и инвазии Очень часто Пневмония◊,а, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции с нейтропенией, бронхит◊, грипп◊, гастроэнтерит◊, синусит, назофарингит, ринит Часто Инфекции◊, инфекции мочевыводящих путей◊

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 (см. разделы Особые указания и Побочное действие). Пероральные контрацептивы Не проводилось исследования лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами. Леналидомид не является индуктором ферментов. В исследовании in vitro на гепатоцитах человека Леналидомид в различных концентрациях не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Поэтому на фоне монотерапии леналидомидом не предполагается индукции, приводящей к снижению эффективности препаратов, в т. ч. гормональных контрацептивов. Однако дексаметазон, являясь слабым/умеренным индуктором изофермента CYP3A4, вероятно, влияет и на другие ферменты, а также транспортеры. Нельзя исключить возможность снижения 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 ингибиторов 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/дн). Фармакокинетика темсиролимуса не изменялась при совместном применении с леналидомидом.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (банка в пачке) при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте.