Инструкция по применению
Ревлимид капсулы 25мг N21

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швейцария
Производитель: Фармстандарт
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Леналидомид
Количество в упаковке: 21
Дозировка действующего вещества: 25 мг
Срок годности: 36.0

Действующее вещество

Леналидомид

Состав

1 капсула содержит: Активного вещества: леналидомид 25 мг.Вспомогательные вещества: лактоза - 200 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 159 мг, кроскармеллоза натрия - 12 мг, магния стеарат - 4 мг.Состав корпуса/крышечки капсулы: титана диоксид - 2.9079%/2.9079%, желатин - qsp 100%/qsp 100%, чернила черные (TekPrint SW-9008/SW-9009) - шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

ВсасываниеЛеналидомид представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных форм: S(-) и R(+) с суммарным оптическим вращением, равным нулю.После приема внутрь здоровыми добровольцами леналидомид быстро всасывается. При этом Cmax достигается через 0.5-2.0 ч после однократного приема. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. Cmax и AUC повышаются пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции. Прием пищи не влияет на степень абсорбции. Cmax и AUC повышаются пропорционально как при однократном, так и при повторном приеме препарата.По данным Cmax 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.РаспределениеIn vitro связывание (14C)-леналидомида с белками плазмы у больных множественной миеломой и здоровых добровольцев составляло 23% и 29% соответственно. Леналидомид присутствует в семенной жидкости (< 0.01% от дозы) после приема его в дозе 25 мг/сут, но не определяется в семенной жидкости спустя 3 дня после прекращения приема препарата.Данных о поступлении леналидомида в грудное молоко нет.Метаболизм и выведениеЛеналидомид практически не метаболизируется в организме, так как 82% его дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Таким образом, почечный клиренс превышает скорость гломерулярной фильтрации, тем не менее, процесс выведения носит и активный характер.При приеме в рекомендованных дозах (5-25 мг/сут) T1/2 препарата составляет примерно 3 ч у здоровых добровольцев и больных множественной миеломой.Фармакокинетика в особых клинических случаяхCmax не различается у пациентов с нормальной и с нарушенной функцией почек. При этом выведение леналидомида замедляется пропорционально степени нарушения почечной функции. Снижение КК ниже 50 мл /мин сопровождается повышением AUC. T1/2 леналидомида повышается примерно с 3.5 ч (у пациентов с КК выше 50 мл/мин) до приблизительно 9 ч (у пациентов с КК менее 50 мл/мин).Фармакокинетика леналидомида у больных с нарушением функции печени не изучалась.

Показания

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

Способ применения и дозы

Ревлимид предназначен только для приема внутрь.Капсулы Ревлимида нельзя

разламывать или разжевывать. Рекомендуется принимать препарат каждый день в одно и то же время до или после приема пищи, запивая водой.Рекомендуемая начальная доза Ревлимида составляет 25 мг 1 раз/сут 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/сут в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла.Модификация дозы должна производиться на основании клинических и лабораторных данных. Врачу следует внимательно подбирать дозу дексаметазона, принимая во внимание состояние пациента и стадию заболевания.Если с момента пропущенного приема Ревлимида прошло менее 12 ч, пациент может принять эту пропущенную дозу препарата, а если прошло более 12 ч - пропущенную дозу принимать не следует. Следующая доза Ревлимида должна быть принята на следующий день, в обычное время.Лечение леналидомидом не должно быть начато, если абсолютное количество нейтрофилов <1.0×109/л, и/или количество тромбоцитов <75×109/л или, в зависимости от инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов <30×109/л.Модификация дозы в ходе лечения или его возобновленияНиже представлены возможности модификации дозы при развитии нейтропении, тромбоцитопении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением Ревлимида нельзя исключить.В случае нейтропении, врач должен рассмотреть возможность назначения пациенту фактора роста.Безопасность и эффективность леналидомида у детей и подростков младше 18 лет не изучалась.Фармакокинетика леналидомида у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не изучалась. В ходе клинических исследований леналидомид назначался больным множественной миеломой в возрасте до 86 лет. Процент пациентов в возрасте старше 65 лет, получавших леналидомид/дексаметазон или плацебо/дексаметазон, был сопоставим. Не отмечено различий эффективности и безопасности леналидомида в зависимости от возраста, хотя нельзя исключить большую чувствительность к препарату больных старшей возрастной группы. Поскольку у пациентов пожилого возраста вероятность нарушения функции почек больше, дозу препарата следует подбирать очень осторожно, при этом во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.Фармакокинетика леналидомида не изучалась у пациентов с нарушением функции печени, поэтому не представляется возможным представить рекомендации относительно коррекции дозы у этой категории больных.Леналидомид выводится главным образом почками. В связи с этим риск токсических реакций может возрастать при нарушении функции почек. При назначении Ревлимида пациентам с нарушенной почечной функцией рекомендуется следовать указанным ниже рекомендациям.Для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек не требуется изменения дозы Ревлимида. В таблице представлены начальные дозы препарата, рекомендуемые в зависимости от

степени нарушения функции почек (для пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек, а также терминальной стадией почечной недостаточности).После начала лечения леналидомидом последующая модификация дозы у больных с нарушениями функции почек должна базироваться на индивидуальной переносимости лечения как указывалось ранее.

Противопоказания

— беременность;— период лактации (грудного вскармливания);— сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы предохранения от беременности;— невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции;— детский возраст (недостаточно клинического опыта применения);— наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушенное всасывание глюкозы-галактозы, т.к. капсулы Ревлимида содержат лактозу;— повышенная чувствительность к компонентам препарата.С осторожностью следует применять препарат у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, а также у больных множественной миеломой, принимающих леналидомид вместе с дексаметазоном, т.к. препараты, обладающие эритропоетической активностью, а также гормонозаместительная терапия, могут повышать риск тромбозов.

Применение при беременности и кормлении грудью

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. Экспериментальные исследования на обезьянах показали результаты, сходные с описанными ранее результатами для талидомида. Риск развития врожденных дефектов очень велик, если Ревлимид принимается при беременности.

Побочные действия

У пациентов, получающих Ревлимид/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%).Наиболее тяжелые побочные реакции: венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), нейтропения 4 степени тяжести.Показана наибольшая зависимость развития нейтропении и тромбоцитопении от дозы препарата, что позволяет их успешно

контролировать путем снижения дозы Ревлимида/дексаметазона.
ТератогенностьЛеналидомид является структурным аналогом талидомида - вещества, обладающего активным тератогенным эффектом и вызывающего тяжелые жизнеугрожающие аномалии развития. Леналидомид индуцировал у обезьян появление врожденных аномалий, схожих с теми, что описаны для талидомида. Если леналидомид принимается во время беременности, то можно прогнозировать тератогенный эффект, поэтому леналидомид противопоказан при беременности.
Нейтропения и тромбоцитопенияПрименение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождалось повышением частоты развития нейтропении 4 степени тяжести (у 5.1% у пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном по сравнению с 0.6% у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо). Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести у пациентов, принимавших комбинацию леналидомида с дексаметазоном, отмечалась нечасто - 0.6% (у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо - 0.0%).Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном при множественной миеломе сопровождалось повышением вероятности развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (соответственно, 9.9% и 1.4% у пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, относительно 2.3% и 0.0% у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо).Венозная тромбоэмболияПрименение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождалось повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Одновременное назначение эритропоэтических средств или наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе также могут увеличить риск тромботических осложнений у данной группы пациентов.Инфаркт миокардаУ пациентов, принимавших леналидомид, отмечались случаи развития инфаркта миокарда, особенно при наличии известных факторов риска.Геморрагические осложненияГеморрагические осложнения приведены в соответствии системно-органным классам: нарушения со стороны крови и лимфатической системы; нарушения со стороны нервной системы (внутричерепное кровоизлияние); со стороны дыхательной системы (носовое кровотечение); со стороны ЖКТ (ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечения); со стороны почек и мочевыводящих путей (гематурия); со стороны сосудов (экхимозы); травмы, интоксикации и осложнения манипуляций (ушибы).Аллергические реакцииИмеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Описана возможная кросс-реактивность между леналидомидом и талидомидом.
Тяжелые кожные реакцииИмеются сообщения о развитии синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Леналидомид не следует назначать пациентам, у которых отмечались тяжелые формы сыпи при приеме талидомида в анамнезе.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, представляли, главным образом, базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

Передозировка

Специального плана действий при передозировке леналидомида у пациентов с множественной миеломой 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 средства, а также другие средства, которые могут повышать риск тромбоза, например, препараты для гормонозаместительной терапии, следует применять с осторожностью у пациентов с множественной миеломой, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном.Взаимное влияние на метаболизм леналидомида и других препаратов маловероятно в связи с тем, что леналидомид не метаболизируется с помощью системы цитохрома P450.ДигоксинОдновременное назначение леналидомида с дигоксином сопровождается увеличением плазменной концентрации дигоксина (Cmax дигоксина составляла 114%, а AUC0-∞ 108%). Таким образом, на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина.Пероральные контрацептивыДексаметазон, который является обязательным компонентом лечебной схемы с Ревлимидом, может уменьшать эффективность пероральных контрацептивов. Для эффективного предупреждения беременности необходимо использовать средства, указанные в Программе предохранения от беременности.ВарфаринНе 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.

Особые указания

Лечение Ревлимидом необходимо проводить под наблюдением гематолога или химиотерапевта.Инфаркт миокардаИмеются сообщения о случаях инфаркта миокарда

у пациентов, принимающих леналидомид, в частности, у лиц, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В случае наличия факторов риска, включая, в первую очередь, тромбозы в анамнезе, необходимо контролировать состояние больных, а также предпринимать действия, направленные на возможное уменьшение влияния факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемии). Венозная и артериальная тромбоэмболияНа фоне комбинированной терапии Ревлимидом и дексаметазоном отмечается повышение частоты венозных тромбоэмболий (в основном, тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии), а также артериальных тромбоэмболий (главным образом, инфаркта миокарда и инсульта) у больных множественной миеломой. Следовательно, необходимо наблюдать за пациентами, имеющими факторы риска тромбоэмболий, в т. ч. и тромбозы в анамнезе. Следует предпринимать меры по возможному устранению таких 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 другие 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 12 г% предполагает прекращение терапии эритропоэтином. Врачи и пациенты должны внимательно оценивать клинические симптомы, свидетельствующие о возможной тромбоэмболии. 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 венозной тромбоэмболии, 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.Если у пациента появляются симптомы тромбоэмболии, необходимо прекратить лечение леналидомидом и назначить стандартную антикоагулянтную терапию. После того, как состояние пациента стабилизируется на антикоагулянтной терапии, и симптомы тромбоэмболии устранены, можно вновь начать лечение леналидомидом в той же дозе, при благоприятной оценке соотношения польза/риск. Пациенту следует продолжить антикоагулянтную терапию в течение всего дальнейшего периода лечения леналидомидом.Нейтропения и тромбоцитопенияРиск развития нейтропении 4 степени тяжести у больных множественной миеломой при одновременном назначении Ревлимида и дексаметазона очень высок (5.1% в группе больных, получавших Ревлимид/дексаметазон, и 0.6% в группе больных, получавших плацебо

/дексаметазон). Эпизоды фебрильной нейтропении регистрируются нечасто (0.6% в группе больных, получавших Ревлимид/дексаметазон, и 0.0% в группе больных, получавших плацебо/дексаметазон). Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать лечащему врачу о повышении 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 Ревлимида и дексаметазона (9.9% и 1.4%, соответственно, у больных на фоне лечения Ревлимидом /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 Ревлимидом рекомендуется каждую неделю проводить развернутый анализ крови, включая определение количества лейкоцитов, формулы крови, количества тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита. В последующем исследования крови должны выполняться ежемесячно.К проявлениям токсичности Ревлимида, которые наиболее часто ограничивают его применение, относятся нейтропения и тромбоцитопения. В связи с этим, решение о совместном назначении Ревлимида и других иммунодепрессивных препаратов должно быть клинически обоснованным.Почечная недостаточностьУчитывая преимущественное выделение Ревлимида почками, у пациентов с почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу Ревлимида.Функция щитовидной железыНеобходим регулярный контроль функции щитовидной железы в связи с возможностью Ревлимида вызывать гипотиреоз.Периферическая невропатияНельзя исключить возможность нейротоксического действия Ревлимида при длительном его приеме, учитывая структурное подобие молекул Ревлимида и талидомида, который известен своим выраженным нейротоксическим побочным эффектом.Синдром лизиса опухолиВ связи с выраженной антинеопластической активностью Ревлимида 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. Аллергические реакцииИмеются сообщения о случаях аллергических реакций /реакций повышенной чувствительности. 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 реакцииИмеются сообщения о случаях синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При появлении

экфолиативных или буллезных высыпаний на коже, или подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, следует немедленно прекратить применение леналидомида, лечение которым не возобновляют и после исчезновения кожных проявлений. Необходимость перерыва или отмены леналидомида следует рассмотреть в случае появления других видов кожных реакций в зависимости от их выраженности. Леналидомид нельзя назначать пациентам, у которых имеются в анамнезе указания на тяжелые кожные реакции на фоне применения талидомида.Непереносимость лактозыВ состав капсул Ревлимида входит лактоза. Пациентам с редкими заболеваниями - непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы lapp или синдромом глюкозо-галактозной мальабсоробции не рекомендуется применение препарата.Развитие первичных злокачественных опухолей другой локализации (ПОДЛ)В клинических исследованиях отмечена более высокая частота возникновения первичных злокачественных опухолей другой локализации у пациентов, ранее получающих лечение леналидомидом и дексаметазоном (3.98 на 100 пациенто-лет) по сравнению с контрольной группой (1.38 на 100 пациенто-лет). Неинвазивные ПОДЛ включали базалиому и плоскоклеточный рак кожи. Большая часть инвазивных ПОДЛ относилась к солидным опухолям.В клинических исследованиях у больных с вновь диагностированной множественной миеломой, получающих Ревлимид, отмечено увеличение в 4 раза (7%) случаев ПОДЛ 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 (синдром миелоидной дисплазии) и солидных опухолей. Случаи развития В-клеточных опухолей (включая лимфому Ходжкина) были отмечены в клинических исследованиях, когда Ревлимид применяли после трансплантации стволовых клеток.Риск развития ПОДЛ следует учитывать перед назначением препарата Ревлимид. Врачи должны внимательно обследовать больных с использованием стандартных диагностических методов как перед принятием решения о назначении Ревлимида, так и в течение всего периода лечения Ревлимидом. Лечение следует проводить согласно общепринятым рекомендациям.Пациенты не должны передавать Ревлимид другим лицам. Неиспользованный препарат необходимо возвратить в медицинское учреждение.Пациентам не разрешается сдавать кровь или сперму в качестве донора на протяжении всего лечения Ревлимидом и в течение одной недели после его окончания.Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиНекоторые побочные действия Ревлимида, 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.

Условия хранения

В сухом месте