Леналидомид-Натив



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Капсулы твердые, желатиновые, №0; корпус белого цвета, крышечка синего цвета.

	1 капс.
леналидомид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 200 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 159 мг, кроскармеллоза натрия - 12 мг, магния стеарат - 4 мг.

Состав корпуса капсулы: желатин - до 100 мг, титана диоксид - 2 мг.
Состав крышечки капсулы: желатин - до 100 мг, титана диоксид - 0.5 мг, краситель индиготин - 0.1333 мг.

7 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
21 шт. - флаконы из полиэтилентерефталата (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, иммуномодулятор, который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами.

Ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая ФНОα, 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 этого происходит ингибирование экспрессии, но не ферментной активности ЦОГ-2.

Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона гамма-1, 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 PC-3 клеток опухоли предстательной

железы.

Фармакокинетика

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.

Примерно 60% леналидомида выводится почками в неизмененном 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.

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:

Лечение множественной миеломы - в комбинации с дексаметазоном у пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

Относится к болезням:

- Миелома

Противопоказания:

Беременность; период лактации (грудного вскармливания); детородный возраст; отсутствие возможности соблюдать необходимые меры контрацепции; детский возраст; повышенная чувствительность к леналидомиду.

Способ применения и дозы:

Принимают внутрь.

Рекомендуемая начальная доза 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.

При развитии токсических эффектов проводится коррекция режима дозирования по специальной схеме.

У пациентов с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования.

Побочное действие:

Наиболее часто при применении комбинации леналидомид/дексаметазон: 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.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто - лейкопения, лимфопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - тромбоз глубоких вен, снижение АД.

Инфекции и инвазии: часто - пневмония.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - мышечные судороги.

Со стороны нервной системы: часто - тремор, гипестезия.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка (в т.ч. при физической нагрузке).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - кожная сыпь; часто - зуд кожи.

Общие реакции: очень часто - слабость, астения.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение 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 применяется при беременности.

Неукоснительное соблюдение контрацепции распространяется на женщин и на мужчин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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.

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

Особые указания и меры предосторожности:

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.

Риск развития нейтропении 4 степени тяжести у больных множественной миеломой при одновременном применении леналидомида и дексаметазона очень высок.

Рекомендуется тщательный контроль со стороны и врача, и пациента симптомов повышенной кровоточивости, включая петехии и кровохарканье.

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.

К проявлениям токсичности леналидомида, которые наиболее часто ограничивают его применение, относятся нейтропения и тромбоцитопения. В связи с этим, решение о совместном применении леналидомида и других

иммунодепрессивных препаратов должно быть клинически обоснованным.

Учитывая преимущественное выделение леналидомида почками, у пациентов с почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу леналидомида.

Необходим регулярный контроль функции щитовидной железы в связи с возможностью развития гипотиреоза под влиянием леналидомида.

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

В связи с выраженной антинеопластической активностью леналидомида возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у пациентов, имеющих большую опухолевую массу. Следует контролировать состояние таких пациентов и проводить соответствующую профилактику.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты 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.

Источник: http://drugs.thead.ru/Lenalidomid-Nativ