Ревлимид



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Леналидомид

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, №2, цилиндрической формы, непрозрачные, с корпусом и крышечкой белого или практически белого цвета, с маркировкой черного цвета "5 mg" (на корпусе) и "REV" (на крышечке); содержимое капсул - порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
леналидомид	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, титана диоксид, желатин, чернила черные (TekPrint SW-9008/SW-9009) - шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

7 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, цилиндрической формы, непрозрачные, с корпусом бледно-желтого цвета и крышечкой сине-зеленого цвета, с маркировкой черного цвета "10 mg" (на корпусе) и "REV" (на крышечке); содержимое капсул - порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
леналидомид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, краситель индигокармин FD&c Синий 2, краситель железа оксид желтый, титана диоксид, желатин, чернила черные (TekPrint SW-9008/SW-9009) - шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

7 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, цилиндрической формы, непрозрачные, с корпусом белого или практически белого цвета и крышечкой голубого цвета, с маркировкой черного цвета "15 mg" (на корпусе) и "REV" (на крышечке); содержимое капсул - порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
леналидомид	15 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, краситель индигокармин FD&c Синий 2, титана диоксид, желатин, чернила черные (TekPrint SW-9008/SW-9009) - шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

7 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, цилиндрической формы, непрозрачные, с корпусом и крышечкой белого или

практически белого цвета, с маркировкой черного цвета "25 mg" (на корпусе) и "REV" (на крышечке); содержимое капсул - порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
леналидомид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, титана диоксид, желатин, чернила черные (TekPrint SW-9008/SW-9009) - шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

7 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, иммуномодулятор. Ревлимид является представителем нового класса иммуномодуляторов (IMiDsSM), который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами.

Леналидомид ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая 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 этого 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 PC-3 клеток опухоли предстательной железы.

Клиническая эффективность и безопасность Ревлимида была подтверждена результатами двух мультицентровых рандомизированных исследований III фазы, в которых больные множественной миеломой получали Ревлимид 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 Ревлимидом и дексаметазоном превосходила монотерапию дексаметазоном.

Фармакокинетика

Всасывание

Леналидомид 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 C_{max} достигается через 0.5-2.0 ч после однократного приема. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. C_{max} и AUC повышаются пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции. Прием пищи не влияет на степень абсорбции. 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.

Распределение

In vitro связывание (^{14}C)-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 выведение

Леналидомид 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) $T_{1/2}$ препарата составляет примерно 3 ч у здоровых добровольцев и больных множественной миеломой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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 ниже 50 мл/мин сопровождается повышением AUC. $T_{1/2}$ 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 к применению:

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

Относится к болезням:

- Миелома

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.

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 <1.0×10^9/л, и/или количество тромбоцитов <75×10^9/л или, в зависимости от инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов <30×10^9/л.

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 Ревлимида нельзя исключить.

Пошаговое снижение дозы

Начальная доза	25 мг
Доза 1 уровня	15 мг
Доза 2 уровня	10 мг
Доза 3 уровня	5 мг

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось <30×10^9/л	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось ≥30×10^9/л	Возобновить лечение Ревлимидом в дозе 1 уровня 1 раз/сут
Каждое последующее снижение <30×10^9/л	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось ≥30×10^9/л	Возобновить лечение Ревлимидом в меньшей дозе (доза 2 или 3 уровня) 1 раз/сут. Не использовать дозы препарата менее 5 мг/сут

Нейтропения

Количество нейтрофилов	**Рекомендации**
Снизилось <0.5 ×10^9/л	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось ≥0.5 ×10^9/л и нейтропения - единственное проявление токсичности	Возобновить лечение Ревлимидом в начальной дозе 1 раз/сут
Восстановилось ≥0.5 ×10^9/л и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение Ревлимидом в дозе 1 уровня 1 раз/сут
Для каждого последующего снижения <0.5 ×10^9/л	Остановить лечение Ревлимидом
Восстановилось ≥0.5 ×10^9/л	Возобновить лечение Ревлимидом в меньшей дозе (доза 2 или 3 уровня) 1 раз/сут. Не использовать дозы менее 5 мг/сут

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).

Начальная доза леналидомида в зависимости от степени нарушения функции почек

Состояние функции почек (КК)	Рекомендуемая доза Ревлимида
Умеренное нарушение функции почек (30 мл/мин ≤ КК < 50 мл/мин)	10 мг 1 раз/сут*
Тяжелое нарушение функции почек (< 30 мл/мин, диализ не требуется)	15 мг через день**
Терминальная стадия почечной недостаточности (< 30 мл/мин, диализ требуется)	5 мг 1 раз в день диализа. Препарат следует принимать после 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.

** Доза препарата может быть повышена до 10 мг 1 раз/сут при хорошей переносимости терапии.

После начала лечения леналидомидом последующая модификация дозы у больных с нарушениями функции почек должна базироваться на индивидуальной переносимости лечения как указывалось ранее.

Побочное действие:

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.

Определение частоты приведенных ниже побочных реакций: очень часто: (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Побочные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид

Системно-органный класс	Побочные реакции (суммарно), частота	Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей. Часто: сепсис, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), синусит.	Часто: пневмония, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	Нечасто: базалиома, плоскоклеточный рак кожи[1,*]	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто: тромбоцитопения[1], нейтропения[1], анемия, геморрагические нарушения[1], лейкопения. Часто: панцитопения. Нечасто: гемолиз, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия.	Очень часто: тромбоцитопения[1], нейтропения[1], лейкопения. Часто: фебрильная нейтропения, анемия. Нечасто: гиперкоагуляция, коагулопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто: реакции гиперчувствительности[1].	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	Часто: гипотиреоз.	-
Нарушения со стороны обмена веществ	Очень часто: гипокалиемия, снижение аппетита. Часто: гипомагниемия, гипокальциемия, обезвоживание.	Часто: гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия
Нарушения психики	Нечасто: потеря либидо.	Часто: депрессия.
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто: периферическая невропатия (за исключением двигательной невропатии), головокружение, тремор, извращение вкуса, головная боль. Часто: атаксия, нарушение равновесия.	Часто: инсульт, головокружение, обморок. Нечасто: внутричерепное кровоизлияние[1], транзиторная ишемическая атака, ишемия головного мозга.
Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто: нечеткость зрения. Часто: снижение остроты зрения, катаракта.	Часто: катаракта. Нечасто: слепота.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Часто: глухота (в т.ч. тугоухость), шум в ушах.	-
Нарушения со стороны сердца	Часто: мерцательная аритмия, брадикардия. Нечасто: аритмия, удлинение сегмента QT, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия.	Часто: инфаркт миокарда[1], мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, тахикардия.
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто: тромбоэмболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)[1]. Часто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, экхимозы[1].	Очень часто: тромбоэмболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)[1]. Нечасто: ишемия, периферическая ишемия, тромбоз внутричерепного венозного синуса.
Нарушения со стороны дыхательной системы	Очень часто: одышка, назофарингит, фарингит, бронхит, носовое кровотечение[1].	Часто: респираторный дистресс-синдром.
Нарушения со стороны ЖКТ	Очень часто: запор, диарея, тошнота, рвота. Часто: желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение и кровотечение при пептической язве[1]), боль в животе, сухость во рту, стоматит, дисфагия. Нечасто: колит, тифлит	Часто: диарея, запор, тошнота.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: отклонение значений функциональных проб печени от нормы.	Часто: отклонение значений функциональных проб печени от нормы.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто: сыпь. Часто: крапивница, гипергидроз, сухость кожи, кожный зуд, гиперпигментация кожи, экзема. Нечасто: нарушение цвета кожи, реакции фотосенсибилизации.	Часто: сыпь.
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	Очень часто: мышечные судороги, боль в костях, боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани. Часто: припухание суставов.	Часто: мышечная слабость, боль в костях. Нечасто: припухание суставов.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто: гематурия[1], задержка мочи, недержание мочи. Нечасто: приобретенный синдром Фанкони.	Часто: почечная недостаточность. Нечасто: тубулярный почечный некроз.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Часто: эректильная дисфукция	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто: утомляемость, отеки (включая периферические), лихорадка, гриппоподобный синдром (включающий лихорадку, миалгию, скелетно-мышечную боль, головную боль и озноб). Часто: боль в груди, летаргия.	Часто: повышенная утомляемость.
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Часто: ушиб[1].	-

Сводные данные о побочных реакциях, выявленных в период пострегистрационного периода мониторинга у пациентов, принимавших леналидомид

Системно-органный класс	Побочные реакции, частота
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	Редко: синдром распада опухоли.
Нарушения со стороны дыхательной системы	Частота неизвестна: интерстициальный пневмонит.
Нарушения со стороны ЖКТ	Частота неизвестна: панкреатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: ангионевротический отек. Редко: синдром Стивенса-Джонсона[1], токсический эпидермальный некролиз[1].

* Подробная информация представлена в конце данного раздела.

[1] Ниже приведено описание отмеченных побочных реакций:

Тератогенность

Леналидомид 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 тромбоцитопения

Применение 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 тромбоэмболия

Применение 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 миокарда

У пациентов, принимавших леналидомид, отмечались случаи развития инфаркта миокарда, особенно при наличии известных факторов риска.

Геморрагические осложнения

Геморрагические 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 реакции

Имеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Описана возможная кросс-реактивность между леналидомидом и талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

Имеются 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.

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.

Женщинам репродуктивного возраста в период лечения препаратом Ревлимид следует использовать эффективные методы контрацепции. Применение леналидомида должно быть прекращено, если у женщины диагностирована беременность, а пациентку необходимо направить на консультацию к врачу, имеющему опыт наблюдения беременных женщин для оценки и клинических рекомендаций. В случае, когда у женщины, являющейся сексуальным партнером пациента, получающего лечение леналидомидом, диагностируют беременность, женщину также направляют к врачу-специалисту в области тератологии для оценки ситуации и клинических рекомендаций.

Неизвестно, проникает ли леналидомид в грудное молоко. В связи с этим, в период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено.

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

Для женщин, недетородного 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 XY, синдром Тернера, анатомический дефект матки.

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

Применение леналидомида у женщин детородного возраста противопоказано в тех случаях, если не верно одно из следующих утверждений:

Женщина детородного возраста должна:

— знать о тератогенном действии Ревлимида на плод;

— понимать необходимость непрерывного использования эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время лечения и 4 недель после лечения Ревлимидом;

— 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 Ревлимида после получения отрицательных результатов теста на беременность;

— осознавать необходимость проведения теста и выполнять тест на беременность каждые 4 недели;

— подтвердить, что понимает риск всех возможных нежелательных последствий и необходимость их предупреждения на фоне лечения Ревлимидом.

Применение у мужчин:

Данные изучения фармакокинетики леналидомида у мужчин-добровольцев свидетельствуют о том, что леналидомид может содержаться в семенной жидкости пациентов в период лечения в предельно низких концентрациях и не определяется через 3 дня после прекращения применения у здоровых добровольцев. В качестве меры предосторожности, учитывая возможное снижение скорости выведения леналидомида в особых группах пациентов (у пациентов с нарушениями функции почек), у всех пациентов-мужчин принимающих Ревлимид, должны быть верны следующие утверждения:

Мужчина, принимающий Ревлимид, должен:

— понимать возможный риск тератогенного действия Ревлимида при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной детородного возраста;

— понимать необходимость использования презервативов при сексуальном контакте с беременными женщинами или женщинами детородного возраста, не использующими надежные методы контрацепции в период лечения, при перерыве в лечении и в течение 1 недели после завершения лечения.

Врач, назначающий лечение Ревлимидом женщинам детородного возраста, должен:

— быть уверенным в том, что пациентка удовлетворяет всем условиям Программы предохранения от беременности, включая подтверждение того, что она адекватно понимает ситуацию;

— получить информированное согласие пациентки об обязательном соблюдении ею 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 Ревлимидом 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. Если пациентке не подобран эффективный метод контрацепции, ее необходимо направить к врачу-гинекологу для подбора метода эффективной контрацепции. Пациентка должна сразу же начать использование эффективного метода 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 Ревлимидом 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 полностью исключают и длительно воздерживаются от гетеросексуальных отношений. После того, как пациентки используют эффективный метод контрацепции в течение 4 или более недель, тесты выполняются в день назначения лечения или за 3 дня до визита к лечащему врачу, а затем каждые 4 недели, в т.ч. и после окончания приема Ревлимида. Результаты теста должны подтвердить факт отсутствия беременности у пациентки на фоне лечения Ревлимидом.

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

Обучающие материалы

Для повышения безопасности терапии Ревлимидом 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 Ревлимида и мерах по предохранению от беременности врач передает пациенткам детородного возраста и сексуально активным мужчинам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 Р450.

Дигоксин

Одновременное назначение леналидомида с дигоксином сопровождается увеличением плазменной концентрации дигоксина (C_{max} дигоксина составляла 114%, а $AUC_{0-\infty}$ 108%). Таким образом, на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина.

Пероральные контрацептивы

Дексаметазон, 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.

Варфарин

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.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение Ревлимидом необходимо проводить под наблюдением гематолога или химиотерапевта.

Инфаркт миокарда

Имеются 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 тромбоэмболия

На 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 тромбоцитопения

Риск 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 недостаточность

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

Функция щитовидной железы

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

Периферическая невропатия

Нельзя 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 опухоли

В 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 реакции

Имеются 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 реакции

Имеются 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 лактозы

В 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 механизмами

Некоторые 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.

При нарушениях функции почек

Леналидомид выделяется, 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.

Начальная доза леналидомида в зависимости от степени нарушения функции почек

Клиренс креатинина	**Рекомендуемая доза Ревлимида**
≥ 50 мл/мин	25 мг 1 раз/сут (полная доза)
30 мл/мин ≤ КК < 50 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.

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

При нарушениях функции печени

Фармакокинетика леналидомида не изучалась у **пациентов с нарушением функции печени**, поэтому не представляется возможным представить рекомендации относительно коррекции дозы у этой категории больных.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст (недостаточно клинического опыта применения).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Revlimid