МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛЕНАЛИДОМИД КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-007748
Торговое наименование препарата: Леналидомид Канон
Международное непатентованное или группировочное наименование: леналидомид
Лекарственная форма: капсулы

СОСТАВ

Дозировка 2,5 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 2,50 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 0,50 мг, кроскармеллоза натрия 2,50 мг, лактозы моногидрат 73,50 мг, магния стеарат 1,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 20,0 мг;
капсула твердая желатиновая №3 - 48 мг, в том числе:
корпус: желатин 28,2043 мг, титана диоксид 0,5760 мг, краситель индигокармин 0,0197 мг;
крышечка: желатин 18,8029 мг, титана диоксид 0,3840 мг, краситель индигокармин 0,0131 мг.

Дозировка 5 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 5,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 0,70 мг, кроскармеллоза натрия 4,50 мг, лактозы моногидрат 108,30 мг, магния стеарат 1,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 30,0 мг;
капсула твердая желатиновая №3 - 48 мг, в том числе:
корпус: желатин 28,2240 мг, титана диоксид 0,5760 мг;
крышечка: желатин 18,8160 мг, титана диоксид 0,3840 мг.

Дозировка 7,5 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 7,50 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,00 мг, кроскармеллоза натрия 6,00 мг, лактозы моногидрат 143,50 мг, магния стеарат 2,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 40,0 мг;
капсула твердая желатиновая №2 - 61 мг, в том числе:
корпус: желатин 35,7660 мг, титана диоксид 0,7320 мг, краситель патентованный синий V 0,1020 мг;
крышечка: желатин 23,8440 мг, титана диоксид 0,4880 мг, краситель патентованный синий V 0,0680 мг.

Дозировка 10 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 10,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,20 мг, кроскармеллоза натрия 7,50 мг, лактозы моногидрат 178,80 мг, магния стеарат 2,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 50,0 мг;
капсула твердая желатиновая №1 - 76 мг, в том числе:
корпус: желатин 45,0555 мг, титана диоксид 0,4614 мг, краситель железа оксид желтый 0,0830 мг;
крышечка: желатин 29,6127 мг, титана диоксид 0,7296 мг, краситель железа оксид красный 0,0486 мг, краситель бриллиантовый голубой FCF 0,0091 мг.

Дозировка 15 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 15,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,50 мг, кроскармеллоза натрия 9,00 мг, лактозы моногидрат 211,50 мг, магния стеарат 3,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 60,0 мг;
капсула твердая желатиновая №1 - 76 мг, в том числе:
корпус: желатин 44,6880 мг, титана диоксид 0,9120 мг;
крышечка: желатин 29,4482 мг, титана диоксид 0,9120 мг, краситель индигокармин 0,0183 мг, краситель железа оксид желтый 0,0215 мг.

Дозировка 20 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 20,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,80 мг, кроскармеллоза натрия 10,50 мг, лактозы моногидрат 224,20 мг, магния стеарат 3,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 70,0 мг;
капсула твердая желатиновая №0 - 96 мг, в том числе:
корпус: желатин 55,7965 мг, титана диоксид 1,7280 мг, краситель железа оксид желтый 0,0408 мг;
крышечка: желатин 37,1977 мг, титана диоксид 1,1520 мг, краситель индигокармин 0,0231 мг, краситель железа оксид желтый 0,0272 мг.

Дозировка 25 мг
1 капсула содержит:
действующее вещество: леналидомид 25,00 мг;
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,80 мг, кроскармеллоза натрия 12,00 мг, лактозы моногидрат 237,70 мг, магния стеарат 3,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 70,0 мг;
капсула твердая желатиновая №0 - 96 мг, в том числе:
корпус: желатин 56,4480 мг, титана диоксид 1,1520 мг;
крышечка: желатин 37,6320 мг, титана диоксид 0,7680 мг.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка голубого цвета (дозировка 2,5 мг); твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка белого цвета (дозировка 5 мг); твердые желатиновые капсулы № 2, корпус и крышечка синего цвета (дозировка 7,5 мг); твердые желатиновые капсулы № 1, корпус бледно-желтого цвета и крышечка голубого цвета (дозировка 10 мг); твердые желатиновые капсулы № 1, корпус белого цвета и крышечка голубого цвета (дозировка 15 мг); твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка голубого цвета (дозировка 20 мг); твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета (дозировка 25 мг).
Содержимое капсул – порошок от почти белого до бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: другие иммунодепрессанты
Код АТХ: L04AX04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Леналидомид связывается непосредственно с цереблоном, компонентом ферментного комплекса куллин-RING E3 убиквитинлигазы, который включает белок-1 (DDB1), связывающийся с поврежденной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), куллин 4 (CUL4) и регулятор куллинов 1 (Roc1). В гемопоэтических клетках связывание леналидомида с цереблоном мобилизует субстратные белки Aiolos и Ikaros, являющиеся факторами транскрипции в лимфоидных клетках, что приводит к их убиквитинированию и последующему распаду и обуславливает прямые цитотоксический и иммуномодулирующий эффекты.
В частности, леналидомид ингибирует пролиферацию и усиливает апоптоз определенных злокачественных гематопоэтических клеток (включая клетки множественной миеломы (ММ), клетки фолликулярной лимфомы (ФЛ) и клетки с делециями хромосомы 5), усиливает иммунитет, опосредованный Т-клетками и клетками-естественными киллерами (ЕК), и увеличивает число ЕК, Т-клеток и ЕК Т-клеток. При миелодиспластическом синдроме (МДС) с изолированной делецией 5q (МДС5q) леналидомид избирательно ингибирует патологический клон, усиливая апоптоз клеток с изолированной делецией 5q.
Комбинация леналидомида и ритуксимаба увеличивает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и прямой апоптоз злокачественных клеток ФЛ.
Механизм действия леналидомида также включает антиангиогенные и проэритропоэтические свойства. Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию эндотелиальных клеток, и образование микрососудов, повышает продукцию фетального гемоглобина CD34+ стволовыми гемопоэтическими клетками, и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)) моноцитами.
Клиническая эффективность и безопасность
Эффективность и безопасность леналидомида были изучены в шести клинических исследованиях (КИ) фазы III при впервые диагностированной ММ (ВДММ), в двух КИ фазы III при рецидивирующей рефрактерной ММ, в одном КИ фазы III и в одном КИ фазы II при МДС, в одном КИ фазы II при лимфоме из клеток мантийной зоны (МКЛ), в одном КИ фазы III и одном КИ фазы IIIb при фолликулярной лимфоме (ФЛ) и лимфоме клеток маргинальной зоны (ЛМЗ).

Фармакокинетика

Леналидомид имеет в своей структуре асимметрический атом углерода, поэтому может существовать в виде двух оптически активных форм: S(-) и R(+). Леналидомид представляет собой рацемическую смесь. Леналидомид обычно лучше растворяется в органических растворителях, но имеет наилучшую растворимость в 0.1N буферном растворе соляной кислоты.
Всасывание
После приема внутрь натощак здоровыми добровольцами леналидомид быстро всасывается, при этом максимальная концентрация достигается через 0,5-2 ч после однократного приема. У пациентов, а также здоровых добровольцев максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции (накоплению). В плазме крови относительные экспозиции S- и R-энантиомеров леналидомида составляют примерно 56% и 44%, соответственно. Применение препарата с пищей с высоким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов у здоровых добровольцев понижает степень всасывания, что приводит к уменьшению AUC примерно на 20%, а C_{max} на 50% в плазме крови. Однако в основных КИ препарата при лечении ММ и МДС, в которых были установлены эффективность и безопасность леналидомида, пациенты принимали препарат независимо от приема пищи. Таким образом, леналидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи.
Результаты популяционного анализа фармакокинетических данных показали, что скорость всасывания леналидомида после приема внутрь аналогична у пациентов с ММ, МДС и МКЛ.
Распределение
In vitro связь (^{14}C)-леналидомида с белками плазмы крови была низкой, и в среднем составляла 23% и 29% у пациентов с ММ и здоровых добровольцев, соответственно.
Леналидомид присутствует в семенной жидкости (<0,01% от дозы) после приема его в дозе 25 мг в сутки (мг/сут), но не определяется в семенной жидкости здоровых добровольцев спустя 3 дня после прекращения приема препарата (см. «Особые указания»).
Метаболизм и выведение
Результаты исследований метаболизма *in vitro* указывают, что изоферменты системы цитохрома P450 не принимают участия в метаболизме леналидомида у человека, поэтому метаболические лекарственные взаимодействия при совместном применении леналидомида и препаратов, ингибирующих изоферменты системы цитохрома P450, маловероятны.
Результаты исследований *in vitro* демонстрируют отсутствие ингибирующего действия леналидомида на изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A или UGT1A1. Таким образом, маловероятно, что леналидомид будет способствовать развитию любых клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном назначении с субстратами этих изоферментов.
По данным исследований *in vitro* леналидомид не является субстратом белка резистентности рака молочной железы человека (BCRP), переносчиков белка множественной лекарственной устойчивости (MRP) MRP1, MRP2 или MRP3, переносчиков органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3, полипептида-переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1), переносчиков органических катионов (OCT) OCT1 и OCT2, белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE) MATE1 и оригинальных переносчиков органических катионов (OCTN) OCTN1 и OCTN2.
Исследования *in vitro* показали, что леналидомид не оказывает ингибирующего действия на экспортирующую помпу солей желчных кислот (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и OCT2.
Большая часть леналидомида выводится почками. Вклад почечной экскреции в общий клиренс у пациентов с нормальной функцией почек составлял 90%, а 4% леналидомида выводилось кишечником.
Леналидомид практически не метаболизируется в организме, так как 82% его дозы выделяется почками в неизмененном виде. Гидрокси-леналидомид и N-ацетил- леналидомид составляют 4,59% и 1,83% от экскретированной дозы, соответственно. Почечный клиренс леналидомида превышает скорость гломерулярной фильтрации, таким образом, процесс выведения имеет, в некоторой степени, и активный характер. При приеме в дозах 5-25 мг/сут период полувыведения препарата составляет примерно 3 ч у здоровых добровольцев и от 3 до 5 ч у пациентов с ММ, МДС и МКЛ.
Пожилые пациенты
Специальных КИ для оценки фармакокинетики леналидомида у пожилых пациентов не проводилось. Популяционный анализ, в который были включены фармакокинетические данные пациентов в возрасте от 39 до 85 лет, не выявил влияния возраста на клиренс леналидомида (экспозицию в плазме). Учитывая повышенную вероятность нарушения функций почек в пожилом возрасте, следует соблюдать осторожность при подборе дозы препарата и осуществлять тщательный контроль функции почек на фоне проведения терапии.
Почечная недостаточность
Фармакокинетика леналидомида изучалась у пациентов с почечной недостаточностью, вызванной незлокачественными причинами. В этом исследовании для оценки функции почек использовали два метода: измерение почечного клиренса креатинина (КК) в течение 24 ч и расчет КК по формуле Кокрофта-Голта. Результаты показали пропорциональное снижение общего клиренса препарата по мере снижения функции почек (<50 мл/мин), в результате приводившее к повышению AUC. Значения AUC повышались примерно в 2,5, 4 и 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести и терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), соответственно, по сравнению с группой, объединяющей пациентов с нормальной функцией почек и пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести. Период полувыведения леналидомида повышался примерно с 3,5 ч (у пациентов с КК> 50 мл/мин) до более 9 ч (у пациентов с КК <50 мл/мин). При этом почечная недостаточность не влияла на абсорбцию леналидомида при приеме внутрь. Значения C_{max} не различались у здоровых добровольцев и пациентов с почечной недостаточностью. Примерно 30% препарата выводилось из организма в ходе 4- часового сеанса диализа. Рекомендации по изменению дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью приведены в разделе «Способ применения и дозы».
Печеночная недостаточность
Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (N=16, общий билирубин в 1-1,5 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или АСТ> ВГН) показал отсутствие влияния печеночной недостаточности легкой степени тяжести на клиренс леналидомида (экспозицию в плазме). Данных в отношении пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не получено.
Другие внутренние факторы
Популяционный анализ фармакокинетических данных показал отсутствие клинически значимого влияния массы тела (33-135 кг), пола, расы и вида онкогематологического заболевания (ММ, МДС или МКЛ) на клиренс леналидомида у взрослых пациентов.
Доклинические данные по безопасности
По результатам исследования острой токсичности минимальные летальные дозы леналидомида после введения внутрь составляли> 2000 мг/кг/сут у грызунов. Повторное пероральное введение препарата в дозах 75, 150 и 300 мг/кг/сут крысам в течение 26 недель вызывало обратимое, связанное с терапией повышение минерализации почечной лоханки при введении всех 3 доз, наиболее заметное у самок. Доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляла менее 75 мг/кг/сут, что примерно в 25 раз выше значения ежедневной экспозиции у человека, исходя из значения AUC. Повторное пероральное введение леналидомида обезьянам в дозах 4 и 6 мг/кг/сут в течение 20 недель приводило к гибели животных и развитию значимой токсичности (заметная потеря веса тела, уменьшение числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, геморрагии во многих органах, воспаление слизистой оболочки желудочно- кишечного тракта (ЖКТ), атрофия лимфатической системы и костного мозга). Повторное пероральное введение обезьянам леналидомида в дозах 1 и 2 мг/кг/сут в период до 1 года приводило к развитию обратимых изменений клеточного содержимого костного мозга, незначительному уменьшению соотношения миелоидных/эритроидных клеток и атрофии вилочковой железы. Незначительное снижение количества лейкоцитов отмечено при применении дозы леналидомида 1 мг/кг/сут, которая соответствует такой же дозе для человека, исходя из сравнений AUC.
В исследованиях мутагенности *in vitro* (тест оценки обратных мутаций на бактериях, анализ хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови человека, генотоксический тест на клетках мышиной лимфомы, исследование трансформации клеток эмбриона сирийского хомячка) и *in vivo* (микроядерный тест на крысах) не отмечено влияния препарата на генетическом или хромосомном уровне. Исследования канцерогенности препарата не проводили.
Исследования токсического влияния препарата на развитие эмбриона/плода ранее проводились на кроликах. В этих исследованиях кроликам внутрь вводили препарат в дозах 3, 10 и 20 мг/кг/сут. После применения препарата в дозах 10 и 20 мг/кг/сут отмечали дозозависимую агенезию средней доли легкого, а при введении дозы 20 мг/кг/сут - смещение почек. Хотя эти неблагоприятные явления наблюдались при применении доз, токсичных для беременных самок, они могут быть обусловлены прямым воздействием препарата. На фоне применения препарата в дозах 10 и 20 мг/кг/сут также отмечали изменения скелета и мягких тканей плода.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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 отсутствии 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Сохраненный репродуктивный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы контролируемого медицинского применения леналидомида (см. «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).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

– У пациентов с ВДММ в возрасте 75 лет и старше (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
– У пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью (см. «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»),
– У пациентов, имеющих факторы риска тромбоэмболий, включая тромбоз в анамнезе (при лечении леналидомидом в комбинации с дексаметазоном) (см. «Особые указания»).
– При совместном применении со статинами; с миелодепрессивными препаратами; с препаратами, повышающими склонность к кровотечениям; с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией у пациентов с ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном (см. «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»),
– У пациентов с МКЛ с высокой опухолевой массой (см. «Особые указания»),
– У пациентов с гепатитом В (HBV) в анамнезе, включая пациентов с положительным результатом на антитела к ядерному антигену HBV (анти-HBc) и отрицательным результатом на поверхностный антиген вируса HBV (HBsAg) (см. «Особые указания»).
– У пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозы-галактозы, так как капсулы препарата Леналидомид Канон содержат лактозу (см. «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Учитывая наличие тератогенного потенциала применение леналидомида должно осуществляться в строгом соответствии с Программой контролируемого медицинского применения леналидомида (см. «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-терапевту для осмотра и клинических рекомендаций. В случае беременности женщины, являющейся сексуальным партнером пациента, получающего леналидомид, ее также направляют к врачу-терапевту 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. «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 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. «Противопоказания»).
Период грудного вскармливания
Неизвестно, поступает ли леналидомид в грудное молоко. В связи с этим, в период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено.
Фертильность
Результаты исследования репродуктивной функции, которое проводили на крысах с применением леналидомида в дозах до 500 мг/кг (эти дозы превышали приблизительно в 200-500 раз терапевтические дозы для человека, 25 мг и 10 мг, соответственно, в пересчете на площадь поверхности тела), не продемонстрировали нарушения фертильности или токсичности для организма родителей.

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. «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.

Леналидомид Канон предназначен только для приема внутрь. Для осуществления приведенных режимов дозирования необходимо применять препарат в соответствующих дозировках.
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) <1,0 x 10^9/л и/или число тромбоцитов <50 x 10^9/л.
Рекомендуемая доза
Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг один раз в день внутрь, либо:
1) с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла лечения, или
2) с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения.
Бортезомиб должен применяться в виде подкожной инъекции (1,3 мг/м^2 площади поверхности тела) два раза в неделю в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21- или 28-дневного цикла. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет:
1) 20 мг один раз в день внутрь в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или
2) 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 препарата Леналидомид Канон 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 Канон (25 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Бортезомиб (1,3 мг/м^2)	•			•				•			•				
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 Канон (25 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Бортезомиб (1,3 мг/м^2)	•			•				•			•											
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 заболевания
Продолжают прием леналидомида 25 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов в комбинации с дексаметазоном. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день внутрь в 1, 8, 15 и 22 дни повторных 28-дневных циклов. Пациенты могут продолжать терапию до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости.
Пошаговое снижение дозы

	Леналидомид*
Начальная доза	25 мг
Доза уровня -1	20 мг
Доза уровня -2	15 мг
Доза уровня -3	10 мг
Доза уровня -4	5 мг
Доза уровня -5	2,5 мг или 5 мг каждые 48 ч

* *Снижение дозы для всех препаратов может осуществляться независимо*
Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось до <30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 50 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 50 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

Нейтропения

АЧН	Рекомендации*
Снизилось до <0,5 x 10^9/л или фебрильная нейтропения (лихорадка с температурой тела ≥38 °C; <1 x 10^9 / л) Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом и контролировать количество всех клеток крови не реже 1 раза в 7 дней Возобновить лечение в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение < 0,5 x 10^9/л или фебрильная нейтропения Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

* На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида
Поддерживающая терапия леналидомидом у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
Поддерживающая терапия леналидомидом может быть начата при условии полноценного восстановления гематологических показателей после ТГСК у пациентов, не имеющих признаков прогрессирования. Леналидомид не следует назначать, если АЧН <1,0 x 10^9/л и/или число тромбоцитов <75 x 10^9/л.
Рекомендуемая доза
Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг один раз в день внутрь непрерывно (с 1 по 28 день повторных 28-дневных циклов) до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости. После 3 циклов поддерживающей терапии леналидомидом дозу препарата можно увеличить до 15 мг один раз в день внутрь при хорошей переносимости.
Пошаговое снижение дозы

	Начальная доза (10 мг)	При повышении дозы (15 мг)*
Доза уровня -1	5 мг	10 мг
Доза уровня -2	5 мг (дни 1-21 каждые 28 дней)	5 мг
Доза уровня -3	Не применимо	5 мг (дни 1-21 каждые 28 дней)
	Не применять дозы ниже 5 мг (дни 1-21 каждые 28 дней)	

* После 3 циклов поддерживающей терапии леналидомидом дозу препарата можно увеличить до 15 мг один раз в день внутрь при хорошей переносимости
Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось до <30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение <30 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

Нейтропения

АЧН	Рекомендации*
Снизилось до <0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение в дозе уровня -1 один раз в день
Каждое последующее снижение <0,5 x 10^9/л Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня один раз в день

* На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида
Леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболевания у пациентов, которым не показана трансплантация
Не следует начинать терапию леналидомидом, если АЧН <1,0 x 10^9/л и/или число тромбоцитов <50 x 10^9/л.
Рекомендуемая доза
Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг внутрь один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день внутрь в 1, 8, 15 и 22 дни повторных 28-дневных циклов. Пациенты могут продолжать терапию леналидомидом и дексаметазоном до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости.
Пошаговое снижение дозы

	Леналидомид*	Дексаметазон*
Начальная доза	25 мг	40 мг
Доза уровня -1	20 мг	20 мг
Доза уровня -2	15 мг	12 мг
Доза уровня -3	10 мг	8 мг
Доза уровня -4	5 мг	4 мг
Доза уровня -5	2,5 мг	Не применимо

* Снижение дозы для каждого препарата может осуществляться независимо
Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов	Рекомендации
Снизилось до <25 x 10^9/л Восстановилось до > 50 x 10^9/л	Прекратить лечение леналидомидом до конца цикла[a] Возобновить лечение в меньшей дозе (в следующем цикле снизить дозу на один уровень)

* На усмотрение врача, если нейтропения является единственным проявлением токсичности при любой дозе леналидомида, можно добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и сохранить дозу леналидомида
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) <1,0 x 10^9/л и/или число тромбоцитов <50 x 10^9/л.
Рекомендуемая доза
Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг один раз в день внутрь, либо:
1) с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла лечения, или
2) с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения.
Бортезомиб должен применяться в виде подкожной инъекции (1,3 мг/м^2 площади поверхности тела) два раза в неделю в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21- или 28-дневного цикла. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет:
1) 20 мг один раз в день внутрь в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или
2) 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 препарата Леналидомид Канон 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 Канон (25 мг)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Бортезомиб (1,3 мг/м^2)	•			•				•			•				
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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Очень часто* Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) *Часто* Гепатоцеллюлярное повреждение[2], отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени[1], гипербилирубинемия *Нечасто* Печеночная недостаточность	*Часто* Холестаз[1], гепатотоксичность, гепатоцеллюлярное повреждение[2], повышение уровня АЛТ, отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени[1] *Нечасто* Печеночная недостаточность[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь[2], кожный зуд *Часто* Крапивница, гипергидроз, сухость кожи, гиперпигментация кожи, экзема, эритема *Нечасто* Лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями[2], нарушение цвета кожи, реакции фотосенсибилизации	*Часто* Сыпь[2] *Нечасто* Лекарственная кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями[2]
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечная слабость, мышечные судороги, боль в костях[1], боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани (включая боль в спине[1,2]), боль в конечностях, миалгия, артралгия[1] *Часто* Припухание суставов	*Часто* Мышечная слабость[2], боль в костях[1], боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани (включая боль в спине[1,2]) *Нечасто* Припухание суставов
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Очень часто* Почечная недостаточность (включая острую) [1,2] *Часто* Гематурия[3], задержка мочи, недержание мочи *Нечасто* Приобретенный синдром Фанкони	*Нечасто* Тубулярный почечный некроз
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	*Часто* Эректильная дисфункция	–
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Очень часто* Повышенная утомляемость[1,2], отеки (включая периферические), лихорадка[1,2], астения, гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль и озноб) *Часто* Боль в грудной клетке[1,2], летаргия	*Очень часто* Повышенная утомляемость[1,2] *Часто* Периферические отеки, лихорадка[1,2], астения
Лабораторные и инструментальные данные	*Очень часто* Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови *Часто* Повышение концентрации С- реактивного белка	–
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	*Часто* Падение, ушиб[3]	–

[1] НЛР, отмеченные как «серьезные» в КИ у пациентов с ММ, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном либо с мелфаланом и преднизолоном
[2] НЛР, отмеченные как «серьезные» в КИ у пациентов с ВДММ, получавших леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном
[3] См. «Описание отдельных НЛР»
* Относится только к серьезным НЛР
* Плоскоклеточный рак кожи отмечался в ходе КИ у пациентов с ММ, ранее леченых леналидомидом/дексаметазоном в сравнении с контрольной группой
** Плоскоклеточный рак кожи был зарегистрирован в КИ у пациентов с ВДММ, получавших леналидомид/дексаметазон в сравнении с контрольной группой

Сводная таблица НЛР на фоне монотерапии леналидомидом

Таблица 3 и Таблица 4 подготовлены по данным, полученным в ходе проведения основных КИ у пациентов с МДС и МКЛ, получавших монотерапию леналидомидом.

Таблица 3. НЛР, зарегистрированные в КИ у пациентов с МДС, получавших леналидомид#

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/Частота	Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	*Очень часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[1]	*Очень часто* Пневмония[1] *Часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[1], бронхит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Тромбоцитопения[3,1], нейтропения[3,1], лейкопения	*Очень часто* Тромбоцитопения[3,1], нейтропения[3,1], лейкопения *Часто* Фебрильная нейтропения[3,1]
Нарушения со стороны эндокринной системы	*Очень часто* Гипотиреоз	–
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Очень часто* Снижение аппетита *Часто* Перегрузка железом, снижение массы тела	*Часто* Гипергликемия[1], снижение аппетита
Нарушения психики	–	*Часто* Изменение настроения[1,2]
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень часто* Головокружение, головная боль *Часто* Парестезии	–
Нарушения со стороны сердца	–	*Часто* «Острый ИМ[3,1]», фибрилляция предсердий[1], сердечная недостаточность[1]
Нарушения со стороны сосудов	*Часто* Повышение АД, гематома	*Часто* Венозные тромбоэмболические осложнения, преимущественно тромбоз глубоких вен и ТЭ легочной артерии[3,1]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Носовое кровотечение[3]	
Нарушения со стороны ЖКТ	*Очень часто* Диарея[1], боль в животе (включая эпигастральную область), тошнота, рвота, запор *Часто* Сухость во рту, диспепсия	*Часто* Диарея[1], тошнота, зубная боль
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Часто* Отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени	*Часто* Отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь, сухость кожи, зуд	*Часто* Сыпь, зуд
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечные судороги, костно-мышечная боль (включая боль в спине[1] и боль в конечностях), артралгия, миалгия	*Часто* Боль в спине[1]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	–	*Часто* Почечная недостаточность[1]
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Очень часто* Повышенная утомляемость, периферические отеки, гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, фарингит, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль)	*Часто* Лихорадка
Травмы, интоксикация и осложнения процедур	–	*Часто* Падение

[1] НЛР, зарегистрированные как «серьезные» в ходе КИ МДС
[2] Изменение настроения было зарегистрировано как частое серьезное НЛР в ходе КИ фазы III МДС; оно не было отмечено как НЛР 3 или 4 степени тяжести.
[3] *См. «Описание отдельных НЛР»*

Алгоритм для включения в краткую характеристику лекарственного средства (SmPC): все НЛР, собранные с помощью алгоритма КИ фазы III, включены в краткую характеристику лекарственных средств Европейского союза (EU SmPC). Проводилась дополнительная проверка частоты этих НЛР, собранных с помощью алгоритма КИ фазы II, и, если частота НЛР в КИ фазы II была выше, чем в КИ фазы III, явление было включено в EU SmPC с той частотой, которая отмечена в КИ II фазы # Алгоритм, применяемый для МДС:

МДС в КИ фазы III (двойная слепая популяция для оценки безопасности, различие между леналидомидом 5/10 мг и плацебо по первоначальному режиму дозирования отмеченное как минимум у 2 пациентов):
• Все НЛР, регистрируемые в ходе лечения у ≥5% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 2% разницей в долях между леналидомидом и плацебо
• Все НЛР, возникающие в ходе лечения, 3 и 4 степени тяжести у 1% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 1% разницей в долях между леналидомидом и плацебо
• Все НЛР, возникающие в ходе лечения у 1% пациентов, получавших леналидомид, и, как минимум, с 1% разницей в долях между леналидомидом и плацебо

МДС в КИ фазы II
• Все НЛР, возникающие в ходе лечения у ≥5% пациентов, получавших леналидомид
• Все НЛР, возникающие в ходе лечения, 3 и 4 степени тяжести у 1% пациентов, получавших леналидомид
• Все серьезные НЛР, возникающие в ходе лечения у 1% пациентов, получавших леналидомид

Таблица 4. НЛР, отмеченные в КИ у пациентов с МКЛ, получавших леналидомид

Класс системы органов/ Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/Частота	Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	*Очень часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[1], назофарингит, пневмония[1] *Часто* Синусит	*Часто* Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические)[1], пневмония[1]
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Часто* Синдром «вспышки» опухоли	*Часто* Синдром «вспышки» опухоли, плоскоклеточный рак кожи[3,1], базальноклеточная карцинома[3,1]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто* Тромбоцитопения[3], нейтропения[3,1], лейкопения[1], анемия[1] *Часто* Фебрильная нейтропения[3,1]	*Очень часто* Тромбоцитопения[3], нейтропения[3,1], анемия[1] *Часто* Фебрильная нейтропения[3,1], лейкопения[1]
Нарушения со Стороны обмена веществ и питания	*Очень часто* Снижение аппетита, снижение массы тела, гипокалиемия *Часто* Обезвоживание[1]	*Часто* Обезвоживание[1], гипонатриемия, гипокальциемия
Нарушения психики	*Часто* Бессонница	–
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто* Дисгевзия, головная боль, периферическая нейропатия	*Часто* Периферическая сенсорная нейропатия, летаргия
Нарушения со Стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	*Часто* Вертиго	–
Нарушения со стороны сердца	–	*Часто* «Острый ИМ[3,1]», сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	*Часто* Снижение АД[1]	*Часто* Тромбоз глубоких вен[1], ТЭ легочной артерии[1], снижение АД[1]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто* Одышка[1]	*Часто* Одышка[1]
Нарушения со стороны ЖКТ	*Очень часто* Диарея[1], тошнота[1], рвота[1], запор *Часто* Боль в животе[1]	*Часто* Диарея[1], боль в животе[1], запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто* Сыпь (включая аллергический дерматит), зуд *Часто* Ночная потливость, сухость кожи	*Часто* Сыпь
Нарушения со Стороны костно-мышечной и соединительной ткани	*Очень часто* Мышечные судороги, боль в спине *Часто* Артралгия, боль в конечностях, мышечная слабость[1]	*Часто* Боль в спине, мышечная слабость[1], артралгия, боль в конечностях
Нарушения со Стороны почек и мочевыводящих путей	*Очень часто* Повышенная утомляемость, периферические отеки, гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, фарингит, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль)	*Часто* Лихорадка
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Часто* Почечная недостаточность[1]	–
Лабораторные и инструментальные данные	*Часто* Снижение массы тела	*Часто* Повышение уровня АЛТ

[1] НЛР, отмеченные как «серьезные» в КИу пациентов с ФЛ и ЛМЗ
[3] См. «Описание отдельных НЛР»
* Относится только к серьезным НЛР
* Обобщающий термин «сыпь» включает следующие предпочтительные термины: сыпь, макулопапулезная сыпь, крапивница
** Обобщающий термин «лейкопения» включает следующие предпочтительные термины: лейкопения и снижение числа лейкоцитов
*** Обобщающий термин «лимфопения» включает следующие предпочтительные термины: лимфопения и снижение числа лимфоцитов

Алгоритм, применяемый для ФЛ и ЛМЗ:

Контролируемое КИ фазы III:
• НЛР в КИ NHL-007 - все НЛР, возникающие в ходе лечения у ≥ 5,0% пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, и с не менее чем на 2,0% большей частотой (%) в группе леналидомида по сравнению с контрольной группой - (популяция для оценки безопасности)
• НЛР 3-4 степени тяжести в КИ NHL-007 - все НЛР 3/4 степени тяжести, возникающие в ходе лечения не менее чему 1,0% пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, и с не менее чем на 1,0% большей частотой в группе леналидомида по сравнению с контрольной группой - (популяция для оценки безопасности)
• Серьезные НЛР в КИ NHL-007 - все серьезные НЛР, возникающие в ходе лечения не менее чем у 1,0% пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, и с не менее чем на 1,0% большей частотой в группе леналидомид/ритуксимаб по сравнению с контрольной группой - (популяция для оценки безопасности)

Исследование в одной группе КИ фазы III у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой (иНХЛ):
• НЛР в КИ NHL-008 - все НЛР, возникающие в ходе лечения у ≥ 5,0% пациентов
• НЛР 3-4 степени тяжести в КИ NHL-008 - все НЛР 3-4 степени тяжести, возникающие в ходе лечения у≥ 1,0% пациентов
• Серьезные НЛР в КИ NHL-008 - все серьезные НЛР, возникающие в ходе лечения у ≥ 1,0% пациентов

Сводная таблица НЛР, отмеченных во время пострегистрационного применения

В дополнение к вышеуказанным НДР, выявленным в ходе основных КИ, Таблица 6 подготовлена на основе объединенных пострегистрационных данных.

Таблица 6. НЛР, зарегистрированные в пострегистрационном периоде у пациентов, получавших леналидомид

Класс системы органов Предпочтительный термин	Все нежелательные реакции/Частота	Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести/ Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	*Неизвестно* Вирусные инфекции (включая опоясывающий лишай и реактивацию вируса гепатита В)	*Неизвестно* Вирусные инфекции (включая опоясывающий лишай и реактивацию вируса гепатита В)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	–	*Редко* Синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Неизвестно* Приобретенная гемофилия	–
Нарушения со стороны иммунной системы	*Неизвестно* Отторжение трансплантанта паренхиматозных органов	–
Нарушения со стороны эндокринной системы	*Часто* Гипертиреоз	–
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	–	*Неизвестно* Интерстициальный пневмонит
Нарушения со стороны ЖКТ	–	*Неизвестно* Панкреатит, перфорация ЖКТ (включая прободение грыжи, перфорации кишечника и толстой кишки)[1]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Неизвестно* Острая печеночная недостаточность[1], токсический гепатит[1], цитолитический гепатит[1], холестатический гепатит[1], смешанный цитолитический/ холестатический гепатит[1].	*Неизвестно* Острая печеночная Недостаточность[1], токсический гепатит[1]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	–	*Нечасто* Ангионевротический отек *Редко* Синдром Стивенса-Джонсона[1], токсический эпидермальный некролиз[1] *Неизвестно* Лейкокластический васкулит, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями[1]

[1] См. «Описание отдельных НЛР»

Описание отдельных НЛР

Тератогенность

Леналидомид является структурным аналогом талидомида - активного вещества, обладающего тератогенным эффектом и вызывающего тяжелые жизнеугрожающие аномалии развития у человека. Леналидомид индуцировал у обезьян появление врожденных аномалий, схожих с описаниями для талидомида (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Если леналидомид поступает в организм во время беременности, можно прогнозировать его тератогенный эффект.

Нейтропения и тромбоцитопения

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

Нейтропения 4 степени тяжести наблюдалась у 2,8% и 28,7% пациентов в исследованиях PETHEMA GEM2012 и IFM 2009, соответственно. Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести наблюдалась у 0,0% и 1,1 % пациентов в исследованиях PETHEMA GEM2012 и IFM 2009, соответственно.

Тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась у 6,3% и 18,5% пациентов в исследованиях PETHEMA GEM2012 и IFM 2009, соответственно.

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты после ТГСК с последующей поддерживающей терапией леналидомидом

Поддерживающая терапия леналидомидом после ТГСК чаще сопровождалась развитием нейтропении 4 степени тяжести, чем в группе плацебо (32,1% в сравнении с 26,7% [16,1% в сравнении с 1,8% после начала поддерживающей терапии] в ходе КИ CALGB 100104 и 16,4% в сравнении с 0,7% в КИ IFM 2005-02, соответственно). У 2,2% пациентов в КИ CALGB 100104 и 2,4% пациентов в КИ IFM 2005-02, соответственно, зарегистрирована нейтропения, которая привела к прекращению терапии леналидомидом. Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести развивалась со схожей частотой в группе поддерживающей терапии леналидомидом и группе плацебо в обоих КИ (0,4% в сравнении с 0,5% [0,4 % в сравнении с 0,5% после начала поддерживающей терапии] в КИ CALGB 100104 и 0,3% в сравнении с 0% в КИ IFM 2005-02, соответственно).

Поддерживающая терапия леналидомидом после ТГСК чаще вызывала развитие тромбоцитопении 3 или 4 степени тяжести, чем плацебо (37,5% в сравнении с 30,3% [17,9% в сравнении с 4,1% после начала поддерживающей терапии] в ходе КИ CALGB 100104 и 13,0% в сравнении с 2,9% в КИ IFM 2005-02, соответственно).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном

В исследовании SWOG S0777 нейтропения степени 4 тяжести наблюдалась в группе RVd реже, чем в группе сравнения Rd (2,7% в сравнении с 5,9%). В группах RVd и Rd была зарегистрирована аналогичная частота развития фебрильной нейтропении 4 степени тяжести (0,0% в сравнении с 0,4%).

Тромбоцитопения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась в группе RVd чаще, чем в группе сравнения Rd (17,2% в сравнении с 9,4%).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в комбинации с дексаметазоном

При применении комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ВДММ отмечалось уменьшение частоты возникновения нейтропении 4 степени тяжести (8,5% в группе Rd (непрерывное лечение) и Rd18 (лечении в течение 18 4-недельных циклов) в сравнении с 15% в группе МРТ). Фебрильная нейтропения 4 степени тяжести наблюдалась нечасто (0,6% в группе Rd и Rd 18 в сравнении с 0,7% в группе МРТ).

При применении комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ВДММ отмечалось уменьшение частоты возникновения тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (8,1% в группе Rd и Rd18 в сравнении с 11% в группе МРТ).

Впервые диагностированная множественная миелома: пациенты, которым не показана трансплантация, получавшие леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном

Применение леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с ВДММ сопровождалось более высокой частотой возникновения нейтропении 4 степени тяжести (34,1% в группе MPR+R/MPR+p) по сравнению с группой MPp+p (7,8%). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени тяжести наблюдались чаще (1,7% в группе MPR+R/MPR+p по сравнению с 0,0% в группе MPp+p).

Применение леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с ВДММ сопровождалось повышенной частотой возникновения тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (40,4% в группе MPR+R/MPR+p) по сравнению с группой MPp+p (13,7%).

Множественная миелома: пациенты, получившие как минимум одну линию терапии

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ММ сопровождалось повышением частоты развития нейтропении 4 степени тяжести (у 5,1% 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 ММ сопровождалось повышением вероятности развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (9,9% и 1,4%, соответственно, у пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, относительно 2,3% и 0,0% у пациентов, принимавших комбинацию дексаметазона и плацебо).

Пациенты с миелодиспластическими синдромами

У пациентов с МДС, получавших терапию леналидомидом, чаще развивалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести (74,6% у пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 14,9% у пациентов, получавших плацебо, в КИ фазы Ш). Случаи фебрильной нейтропении 3 и 4 степени тяжести отмечены у 2,2% пациентов в группе терапии леналидомидом, по сравнению с 0,0% у пациентов в группе плацебо. Применение леналидомида чаще сопровождается развитием тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести (у 37% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 1,5% пациентов, получавших плацебо, в КИ фазы III).

Пациенты с лимфомой из клеток мантийной зоны

У пациентов с МКЛ чаще развивалась нейтропения 3 и 4 степени тяжести (у 43,7% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 33,7% пациентов в контрольной группе в КИ фазы II). Случаи фебрильной нейтропении 3 и 4 степени тяжести отмечены у 6,0% пациентов, получавших леналидомид, по сравнению с 2,4% пациентов контрольной группы.

Пациенты с фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны

Применение леналидомида в комбинации с ритуксимабом при ФЛ или ЛМЗ связано с более высокой частотой развития нейтропении 3 или 4 степени тяжести (50% у пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, в сравнении с 12,8% у пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб). Все случаи нейтропении 3 или 4 степени тяжести были обратимы при прерывании терапии, снижении дозы и/или поддерживающем лечении факторами роста. Кроме того, нечасто наблюдалась фебрильная нейтропения (2,8% у пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, по сравнению с 0,6 % у пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб). Применение леналидомида в комбинации с ритуксимабом при ФЛ и ЛМЗ также связано с более высокой частотой тромбоцитопении степени 3 или 4 (2,3% у пациентов, получавших леналидомид/ритуксимаб, по сравнению с 1,1% у пациентов, получавших плацебо/ритуксимаб).

Венозная тромбоэмболия

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ММ сопровождалось повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и ТЭ легочной артерии, в то время как в комбинации с мелфаланом и преднизолоном, а также у пациентов с ММ, МДС и МКЛ на фоне монотерапии леналидомидом этот риск был ниже (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное назначение эритропоэтических средств или наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе также могут увеличить риск ТЭ осложнений у данной группы пациентов.

Инфаркт миокарда

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

Геморрагические осложнения

Геморрагические осложнения указаны в соответствии с системно-органной классификацией, а именно, нарушения со стороны крови и лимфатической системы; нарушения со стороны нервной системы (внутричерепное кровоизлияние); со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (носовое кровотечение); со стороны ЖКТ (гингивальное, геморроидальное, ректальное кровотечения); со стороны почек и мочевыводящих путей (гематурия); травмы, интоксикации и осложнения манипуляций (ушиб) и со стороны сосудов (экхимозы).

Аллергические реакции

Имеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Сообщается о возможной перекрестной реакции между леналидомидом и талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

При применении леналидомида зарегистрированы случаи развития тяжелых кожных реакций: синдрома Стивенса-Джонсона (SJS), токсического эпидермального некролиза (TEN) и лекарственной кожной реакции, сопровождающейся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS - синдром). Леналидомид не следует назначать пациентам, в анамнезе которых отмечались тяжелые формы сыпи при приеме талидомида (см. «Особые указания»).

Первичные злокачественные опухоли другой локализации

Новые злокачественные новообразования, отмечавшиеся в КИ у пациентов с миеломой после применения комбинации леналидомида с дексаметазоном по сравнению с контролем, представляли собой, главным образом, базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Множественная миелома

Случаи ОМЛ наблюдались в КИ ВДММ у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом или сразу же после ВДМ/ТГСК (см. «Особые указания»), ОМЛ не наблюдался в КИ у пациентов с ВДММ, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном при сравнении с талидомидом в комбинации с мелфаланом и преднизолоном.

Миелодиспластические синдромы

Исходные переменные, включая сложные цитогенетические аномалии и TP53 мутации, ассоциировались с прогрессированием до ОМЛ у пациентов с МДС5q и зависимостью от гемотрансфузий (см. «Особые указания»). Предсказуемая двухлетняя совокупная частота прогрессирования до ОМЛ составила 13,8% у пациентов с МДС5q по сравнению с 17,3% у пациентов с МДС5q и одной дополнительной цитогенетической аномалией, и 38,6% - у пациентов со сложным кариотипом. В ходе ретроспективного анализа КИ леналидомида при лечении МДС, предсказуемая двухлетняя частота прогрессирования до ОМЛ составила 27,5% у пациентов с положительным результатом ИГХ-p53 и 3,6% у пациентов с отрицательным результатом ИГХ-p53 (p = 0,0038). У пациентов с положительным результатом ИГХ-p53, частота прогрессирования до ОМЛ была ниже среди тех, которые достигли независимости от гемотрансфузий (11,1%), по сравнению с пациентами без такого ответа (34,8%).

Нарушения со стороны печени

В пострегистрационном периоде зарегистрированы следующие нарушения со стороны печени (частота неизвестна): острая печеночная недостаточность и холестаз (оба потенциально фатальные), токсический гепатит, цитолитический гепатит, смешанный цитолитический/холестатический гепатит.

Рабдомиолиз

Были отмечены редкие случаи рабдомиолиза, в некоторых из них леналидомид применяли совместно со статинами.

Заболевания щитовидной железы

Сообщалось о случаях возникновения гипотиреоза и гипертиреоза (см. «Особые указания: Заболевания щитовидной железы»).

Синдром «вспышки» опухоли (TFR) и синдром лизиса опухоли (TLS)

В ходе КИ MCL-002 примерно у 10% пациентов, получавших лечение леналидомидом, развился синдром TFR по сравнению с 0% в группе контроля. Большинство случаев возникло во время 1 цикла терапии; все они расценивались как связанные с терапией; и большинство случаев было 1 или 2 степени тяжести. Пациенты с установленным в ходе диагностики высоким международным прогностическим индексом (MIPI) или исходно генерализованной лимфоаденопатией (наличие, как минимум, одного очага диаметром ≥ 7 см) могут иметь риск развития TFR. В КИ MCL-002 TLS зарегистрирован у 1 пациента в каждой из двух групп лечения. В дополнительном КИ MCL-001 примерно у 10% пациентов развился TFR; все они расценивались как связанные с терапией; и все были 1 или 2 степени тяжести. Большинство случаев развивалось во время 1 цикла терапии. В КИ MCL-001 не отмечено случаев развития TLS (см. «Особые указания»),

В исследовании NHL-007 развитие TFR было зарегистрировано у 19/176 (10,8%) пациентов в группе леналидомид/ритуксимаб и у 1/180 (0,6%) пациентов в группе плацебо/ритуксимаб. Большая часть случаев TFR (18 из 19) была зарегистрирована в группе леналидомид/ритуксимаб и возникла в течение первых двух циклов лечения. TFR степени 3 тяжести наблюдался у одного пациента из группы леналидомид/ритуксимаб и не наблюдался ни у одного пациента группы плацебо/ритуксимаб. В исследовании NHL-008 TFR наблюдался у 9/222 (4,1%) пациентов; (зарегистрированы 4 случая 1 степени тяжести и 5 случаев - 2 степени тяжести); один зарегистрированный случай был сочтен серьезным. В исследовании NHL-007 TLS возник у двух пациентов (1,1%) из группы леналидомид/ритуксимаб и не наблюдался ни у одного из пациентов с ФЛ, получавших плацебо/ритуксимаб; ни у одного пациента не зарегистрированы НЛР степени 3 или 4. В исследовании NHL-008 TLS возник у одного пациента (0,5 %). Это единственная НЛР была идентифицирована как серьезная НЛР 3 степени тяжести. В исследовании NHL-007 ни один из пациентов не прекратил терапию леналидомидом/ритуксимабом по причине возникновения TFR или TLS.

Заболевания ЖКТ

Перфорация ЖКТ была зарегистрирована на фоне применения леналидомида. Перфорация ЖКТ может приводить к септическим осложнениям и фатальному исходу.

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 ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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. «Побочное действие» и «Особые указания»).

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. «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 P-гликопротеина (P-gp)

Леналидомид *in vitro* является субстратом P-gp, но не ингибитором P-gp. Одновременное многократное применение сильного ингибитора P-gp, хинидина (600 мг два раза в день), или умеренного ингибитора P-gp/субстрата, темсиролимуса (25 мг), не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида (25 мг/дн). Фармакокинетика темсиролимуса не изменялась при совместном применении с леналидомидом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении леналидомида в комбинации с другими лекарственными препаратами, перед началом терапии следует предварительно ознакомиться с соответствующей инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Предупреждения в отношении беременности

Леналидомид - структурный аналог талидомида. Известно, что прием беременными женщинами талидомида, обладающего выраженным тератогенным действием, вызывает тяжелые и угрожающие жизни врожденные дефекты развития. Леналидомид вызывал у обезьян пороки развития, сходные с описанными ранее эффектами талидомида (см. «Фармакологические свойства. Доклинические данные по безопасности» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). При приеме леналидомида во время беременности риск развития врожденных дефектов весьма вероятен.

Неукоснительное соблюдение всех требований Программы контролируемого медицинского применения леналидомида распространяется на всех пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, если только достоверно не подтверждено его отсутствие.

Критерии для женщин с несохраненным репродуктивным потенциалом

Женщина-пациент или женщина, сексуальный партнер мужчины-пациента, НЕ считаются способными к деторождению при наличии хотя бы одного из следующих факторов:
- возраст ≥50 лет и длительность естественной аменореи ≥ 1 года (аменорея вследствие противораковой терапии или в период грудного вскармливания не исключает наличия репродуктивного потенциала)
- ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом
- двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе
- генотип XY, синдром Тернера, агенезия матки

Консультирование

Применение леналидомида у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом противопоказано в тех случаях, когда не соблюдены следующие условия:

женщина

- **должна понимать** ожидаемое тератогенное действие леналидомида **на плод**
- **должна понимать** необходимость **непрерывного** использования эффективных методов контрацепции в течение не менее 4 недель до начала лечения, во время лечения и не менее 4 недель после окончания лечения
- должна следовать рекомендации использовать эффективную контрацепцию даже в случае аменореи у женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом
- быть способной к соблюдению