

Леналидомид - КРКА (леналидомид)

Информация для работников
здравоохранения

Брошюра

ВВЕДЕНИЕ

В данной брошюре содержатся сведения, необходимые для назначения и отпуска препарата Леналидомид - КРКА (леналидомид), включая информацию о программе предупреждения беременности (ППБ). Для получения дополнительной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (ИМП). Последняя версия утвержденной ИМП представлена на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.

В России препарат Леналидомид - КРКА одобрен по следующим показаниям:

В комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой.

И

Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

И

Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

И

В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии.

И

Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развившейся на фоне миелодиспластических синдромов низкой или промежуточной-1 группы риска, ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствие других цитогенетических нарушений.

И

Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны.

И

В комбинации с ритуксимабом (анти-CD20 антителом) для лечения взрослых пациентов ранее леченной фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Впервые диагностированная множественная миелома

Поддерживающая терапия леналидомидом у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

- 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 описано в ИМП.

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболевания у пациентов, которым не показана трансплантация

- Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг 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 описано в ИМП.

Леналидомид в комбинации с мелфаланом и преднизолоном с последующей поддерживающей терапией леналидомидом у пациентов, которым не показана трансплантация костного мозга

- Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов (общей численностью до 9 циклов), а мелфалана – 0,18 мг/кг и преднизолона – 2 мг/кг внутрь в 1-4 дни повторных 28-дневных циклов. Пациентам, которые завершили 9 полных циклов или не могут получать комбинированную терапию из-за непереносимости, назначают монотерапию леналидомидом: 10 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

Множественная миелома у пациентов, получивших как минимум одну линию терапии

- Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг внутрь один раз в день в 1-21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день в 1-4, 9-12 и 17-20 дни каждого 28-дневного цикла в первые 4 цикла терапии, а затем по 40 мг один раз в день в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла. Врачу следует тщательно подбирать дозу дексаметазона, принимая во внимание состояние пациента и стадию заболевания. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

Миелодиспластические синдромы

- Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг внутрь один раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

Лимфома из клеток мантийной зоны

- Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг внутрь один раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны

- Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 20 мг внутрь один раз в день в 1-21 день повторных 28-дневных циклов (общей численностью до 12 циклов). Рекомендуемая начальная доза ритуксимаба составляет 375 мг/м² площади поверхности тела внутривенно (в/в) каждую неделю в 1 цикле (1, 8, 15 и 22 дни) и в 1 день каждого 28-дневного цикла для 2-5 циклов. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ ЛЕНАЛИДОМИДА

В следующем разделе содержатся рекомендации для работников здравоохранения о том, как свести к минимуму основные риски, связанные с применением леналидомида. См. также ИМП.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли (TFR)

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли (TFR) часто наблюдается у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые получают лечение леналидомидом. К пациентам с повышенным риском развития TFR относятся больные с тяжелым течением онкологического заболевания до начала терапии. Таким пациентам леналидомид следует назначать с осторожностью. Такие пациенты требуют постоянного контроля, особенно в течение первого цикла или при -повышении дозы, также необходимо принять соответствующие предосторожности.

У пациентов с TFR 1 или 2 степени решение о прерывании лечения леналидомидом или об уменьшении его дозы остается на усмотрение врача. По усмотрению врача может быть назначена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), ограниченная по продолжительности терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и/или наркотическими анальгетиками. У пациентов с TFR 3 или 4 степени терапию леналидомидом следует приостановить и начать терапию НПВП, ГКС и/или наркотическими анальгетиками. Когда выраженность TFR снизится до ≤ 1 степени, возобновляют лечение леналидомидом в дозе того же уровня в течение оставшейся части

цикла. Симптоматическая терапия TFR проводится согласно рекомендациям по лечению TFR 1 и 2 степени.

Первичные злокачественные опухоли другой локализации (ПОДЛ)

В клинических исследованиях (КИ) отмечена более высокая частота возникновения ПОДЛ у пациентов, ранее получавших лечение леналидомидом и дексаметазоном (3,98 на 100 человеко-лет) по сравнению с контрольной группой (1,38 на 100 человеко-лет). Неинвазивные ПОДЛ включали базалиому и плоскоклеточный рак кожи. Большая часть инвазивных ПОДЛ относилась к солидным опухолям.

В КИ у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ВДММ), которым не была показана ТГСК, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом и преднизолоном до прогрессирования, наблюдалось увеличение заболеваемости гематологическими ПОДЛ (острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС)) в 4,9 раза (1,75 на 100 человеко-лет) по сравнению с пациентами, получавшими мелфалан в комбинации с преднизолоном (0,36 на 100 человеко-лет). Увеличение заболеваемости солидными ПОДЛ в 2,12 раза отмечалось у пациентов, получавших леналидомид (9 циклов) в комбинации с мелфаланом и преднизолоном (1,57 на 100 человеко-лет) по сравнению с мелфаланом в комбинации с преднизолоном (0,74 на 100 человеко-лет).

У пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования или в течение 18 месяцев, заболеваемость гематологическими ПОДЛ не увеличивалась (0,16 на 100 человеко-лет) по сравнению с приемом МРТ (0,79 на 100 человеко-лет).

Увеличение заболеваемости солидными ПОДЛ в 1,3 раза зарегистрировано у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования или в течение 18 месяцев (1,58 на 100 человеко-лет) по сравнению с приемом МРТ (1,19 на 100 человеко-лет).

У пациентов с ВДММ, получающих леналидомид в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, частота развития гематологических ПОДЛ составляла 0,00-0,16 на 100 человеко-лет, а частота развития солидных ПОДЛ – 0,21-1,04 на 100 человеко-лет.

Повышенный риск развития гематологических ПОДЛ на фоне приема леналидомида актуален также и для пациентов с ВДММ после трансплантации стволовых клеток. Хотя этот риск еще не полностью охарактеризован, его нужно иметь в виду, принимая решение о назначении леналидомида данной группе пациентов.

Частота гематологических ПОДЛ, главным образом, ОМЛ, МДС и В-клеточных лимфом (включая лимфому Ходжкина) составляла 1,31 на 100 человеко-лет для группы леналидомида и 0,58 на 100 человеко-лет для группы плацебо (1,02 на 100 человеко-лет для группы леналидомида после ТГСК и 0,60 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получали леналидомид после ТГСК). Частота развития солидных ПОДЛ составляла 1,36 на 100 человеко-лет для группы леналидомида и 1,05 на 100 человеко-лет для группы плацебо (1,26 на 100 человеко-лет для группы леналидомида после ТГСК и 0,60 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получали леналидомид после ТГСК). Частота развития солидных ПОДЛ составляла 1,36 на 100 человеко-лет для группы леналидомида и 1,05 на 100 человеко-лет для группы плацебо (1,26 на 100 человеко-лет для группы леналидомида после ТГСК и 0,60 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получали леналидомид после ТГСК).

Риск развития гематологических ПОДЛ следует учитывать перед назначением леналидомида как в комбинации с мелфаланом, так и непосредственно после применения ВДМ/ТГСК. Врачи должны внимательно обследовать пациентов с использованием стандартных диагностических методов для выявления ПОДЛ как перед началом терапии, так и в течение всего периода лечения. Лечение следует проводить согласно общепринятым рекомендациям.

Прогрессирование до острого миелоидного лейкоза при низком или умеренном (1) риске миелодиспластических синдромов

Кариотип

Исходные переменные, включая совокупность цитогенетических нарушений, определяют прогрессирование до ОМЛ у пациентов, зависимых от гемотрансфузий и демонстрирующих делецию 5q. В ходе комбинированного анализа двух КИ леналидомида у пациентов с МДС низкого и промежуточного-1 риска было отмечено, что пациенты со сложными цитогенетическими нарушениями демонстрировали самый высокий 2-летний кумулятивный риск прогрессирования до ОМЛ (38,6 %). Прогнозируемая частота прогрессирования до ОМЛ в течение 2 лет у пациентов с изолированной делецией 5q составила 13,8 % по сравнению с 17,3 % у пациентов с делецией 5q и одним дополнительным цитогенетическим нарушением.

Соответственно соотношение польза/риск терапии леналидомидом пациентов с МДС5q в сочетании с комплексом цитогенетических нарушений неизвестно.

Опухолевый протеин P53 (TP53)

Мутация TP53 возникает у 20-25 % пациентов с МДС5q с низким риском и сопряжена с высоким риском прогрессирования до ОМЛ. При ретроспективном анализе КИ леналидомида при МДС низкого и промежуточного-1 риска (MDS-004) прогнозируемая частота прогрессирования до ОМЛ в течение 2 лет составляет 27,5 % пациентов с положительным результатом ИГХ-p53 (1 % уровень отсечки сильного ядерного окрашивания с использованием иммуногистохимической оценки белка p53 в качестве заменителя мутационного статуса TP53) и 3,6 % у пациентов с отрицательным результатом ИГХ-p53 ($p = 0,0038$).

Прогрессирование до других злокачественных опухолей при МКЛ

ОМЛ, В-клеточные опухоли и немеланомный рак кожи являются идентифицированным риском у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны (МКЛ).

ПРОГРАММА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Леналидомид – структурный аналог талидомида. Талидомид – вещество, обладающее активным тератогенным эффектом и вызывающее тяжелые жизнеугрожающие пороки развития у человека. Исследование влияния леналидомида на эмбриофетальное развитие проводили на обезьянах, которым препарат вводили в дозах до 4 мг/кг/сут. Результаты данного исследования показали, что леналидомид вызывает тяжелые пороки развития (короткие конечности, деформация пальцев, запястья и (или) хвоста, лишние или отсутствующие пальцы) у потомства самок обезьян, получавших препарат во время беременности. Талидомид приводил к появлению подобных типов пороков развития в подобном исследовании.
- Хотя данных о влиянии леналидомида на беременных женщин нет, нельзя исключить тератогенный эффект препарата, равно как и при лечении другими химиотерапевтическими препаратами. По этой причине леналидомид противопоказан беременным женщинам и женщинам, способным к деторождению, за исключением случаев, когда соблюдаются условия программы предупреждения беременности (ППБ).
- Одно из требований программы предупреждения беременности заключается в том, чтобы все работники здравоохранения подтвердили, что они прочли и поняли содержание данной брошюры перед назначением или отпуском препарата Леналидомид - КРКА любому пациенту.
- Все мужчины и женщины, способные к деторождению, в начале лечения должны пройти консультацию о необходимости предупреждения беременности (*факт проведения консультации должен быть документирован в соответствующем Бланке для начала терапии*).
- Пациенты должны быть способны соблюдать требования безопасного применения леналидомида.
- Пациенты должны получить соответствующие обучающие материалы (соответствующую брошюру для пациента «*Информация для пациентов*» и «*Карманную памятку для пациента*»).
- В прилагаемом Алгоритме приведено описание Программы предупреждения беременности и принципы категоризации пациентов по полу и способности к деторождению.

НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕНАЛИДОМИДА

Женщины, способные к деторождению

- Женщинам, способным к деторождению, можно назначать лечение препаратом продолжительностью не более четырех последовательных недель в дозировке, соответствующей утвержденным показаниям (режим дозирования).
- Не следует назначать препарат женщинам, способным к деторождению, пока не получен отрицательный результат анализа на беременность, проведенного не ранее, чем за три дня до назначения препарата.

Все остальные пациенты

- Что касается всех остальных пациентов, назначение леналидомида должно ограничиваться 12 неделями непрерывного лечения. Продолжение лечения требует повторного назначения препарата.

Женщины

Следует определить детородный потенциал женщины.

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 физиологическая аменорея на протяжении ≥ 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.

Если вы не уверены, соответствует ли женщина указанным критериям, рекомендуем направить пациента на консультацию гинеколога.

Рекомендации политики профессиональной практики по безопасности для женщин, способных к деторождению

Женщины, способные к деторождению, никогда не должны принимать леналидомид, если:

- они беременны;
- если они кормят грудью;
- женщина способна к зачатию ребенка, даже если она не планирует беременность, в случае отсутствия выполнения всех условий программы предупреждения беременности.

С учетом возможного риска тератогенного воздействия леналидомида, следует избегать воздействия препарата на плод.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны использовать один из эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время терапии и в течение не менее 4 недель после окончания терапии леналидомидом, даже во

время перерывов в лечении, за исключением пациентов, которые на протяжении всего указанного срока воздерживаются от сексуальных отношений, что ежемесячно подтверждается документально. Если пациентке не подобран эффективный метод контрацепции, ее необходимо направить к врачу-гинекологу для подбора и начала использования такого метода.

Следующие примеры можно отнести к подходящим методам контрацепции:

- подкожные гормональные импланты;
- внутриматочные системы (ВМС), выделяющие левоноргестрел;
- депо-препараты медроксипрогестерон ацетата;
- перевязка маточных труб;
- вазэктомия партнера (подтвержденная двумя отрицательными анализами семенной жидкости);
- прогестерон-содержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например, дезогестрел).

В связи с повышенным риском тромбэмболических осложнений прием комбинированных пероральных контрацептивов не показан пациенткам с ММ, принимающим леналидомид в составе комбинированной терапии, и в меньшей степени – пациенткам с ММ, МДС и МКЛ, которые получают монотерапию леналидомидом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Для эффективной контрацепции этим пациенткам рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития тромбэмболии сохраняется в течение 4-6 недель после прекращения приема комбинированных противозачаточных средств.

Эффективность гормональных противозачаточных препаратов может быть снижена при одновременном назначении дексаметазона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенткам с нейтропенией, использующим в качестве противозачаточного средства подкожные гормональные импланты или ВМС, выделяющие левоноргестрел, необходимо профилактически назначать антибиотики в связи с повышенным риском инфекционных осложнений в момент установки этих терапевтических систем, а также повышенным риском нерегулярных кровянистых выделений из половых путей.

Использование ВМС, 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 пациентки.

Вам следует предупредить пациентку о том, что если на фоне лечения леналидомидом она забеременеет, прием препарата необходимо немедленно прекратить и сразу же проинформировать лечащего врача.

Рекомендации для мужчин в рамках программы ПШБ

С учетом возможного риска тератогенности леналидомида, следует избегать воздействия препарата на плод.

Проинформируйте вашего пациента о том, какие эффективные методы контрацепции может использовать его партнерша.

Леналидомид проникает в семенную жидкость человека. Поэтому все пациенты мужского пола должны пользоваться презервативом на всем протяжении лечения, в период перерыва в приеме препарата и в течение не менее 7 дней после окончания лечения, если их партнерша способна к деторождению, не пользуется методами контрацепции и даже если мужчина перенес вазэктомию.

Пациенту следует разъяснить, что если его партнерша забеременеет в тот период, когда он принимает леналидомид или вскоре после прекращения терапии леналидомидом, он должен немедленно проинформировать своего лечащего врача. Партнерша такого пациента должна немедленно проинформировать своего врача. Ее следует направить к специалисту в области тератологии для обследования и получения рекомендаций.

Пациенты не должны сдавать сперму в качестве донора во время лечения (включая периоды прерывания терапии), а также в течение по меньшей мере 7 дней после завершения приема леналидомида.

Утилизация остатков препарата и особенности обращения с препаратом

Не следует открывать или раздавливать капсулы. Если порошок леналидомида попадет на кожу, следует немедленно тщательно промыть кожу водой с мылом. Если леналидомид попадет на слизистые оболочки, их необходимо тщательно промыть водой.

Медицинские работники и лица, осуществляющие уход, должны носить одноразовые перчатки при обращении с блистером или капсулой. Затем перчатки следует осторожно снять, чтобы не допустить контакта с кожей, поместить в герметичный полиэтиленовый пакет и утилизировать в соответствии с местными требованиями. После этого руки следует тщательно вымыть водой с мылом. Беременным женщинам или женщинам, которые подозревают, что они могут быть беременны, не следует прикасаться к блистеру или капсуле. Неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение по окончании лечения для безопасного уничтожения в соответствии с местными требованиями.

Донорство крови

Пациенты не должны сдавать кровь в период терапии, а также в течение не менее 7 дней после завершения лечения леналидомидом.

Требования в случае предполагаемой беременности

- Прекратить лечение, если пациент – женщина.
- Направить пациентку к врачу, специализирующемуся в области тератологии или имеющему соответствующий опыт, для обследования и получения рекомендаций.
- Сообщить компании КРКА о таких случаях.
 - В данный комплект документов включена «Форма сообщения о беременности».
 - Компания КРКА хотела бы отслеживать все случаи подозреваемых беременностей у пациенток, принимавших препарат, и партнерш пациентов, принимавших препарат.
 - Пожалуйста, свяжитесь с представительством компании КРКА д.д. Ново Место (Словения) в России по адресу:

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Электронная почта: Pharmacovigilance.RU@krka.biz

НЕ НАЧИНАЙТЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИНЫ, СПОСОБНОЙ К ДЕТОРОЖДЕНИЮ, В СЛУЧАЕ, ЕСЛИ ОНА НЕ ИСПОЛЬЗУЕТ ХОТЯ БЫ ОДИН ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД КОНТРАЦЕПЦИИ В ТЕЧЕНИЕ НЕ МЕНЕЕ 4 НЕДЕЛЬ ИЛИ НЕ ПРИДЕРЖИВАЕТСЯ ПОЛНОГО И ПОСТОЯННОГО ВОЗДЕРЖАНИЯ ОТ ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ, ЧТО ДОЛЖНО БЫТЬ ПОДТВЕРЖДЕНО ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ТЕСТА НА БЕРЕМЕННОСТЬ!

СООБЩЕНИЕ О СЛУЧАЯХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Безопасное применение леналидомида является главным приоритетом. В рамках продолжающегося мониторинга безопасности компания КРКА собирает сведения о нежелательных реакциях, развившихся при лечении леналидомидом.

Пожалуйста, сообщите о нежелательных реакциях в ООО «КРКА-РУС», представляющее интересы компании КРКА д.д., Ново Место (Словения) в России по адресу:

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95

Электронная почта: Pharmacovigilance.RU@krka.biz

Пожалуйста, при информировании о случаях развития нежелательных явлений следуйте локальным требованиям регуляторные органы России.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чтобы получить информацию или задать вопрос об управлении рисками в отношении продуктов компании КРКА, а также о Программе предупреждения беременности, обратитесь:

Департамент развития и исследований

Тел.: (495) 981-10-95,

Адрес электронной почты: Pharmacovigilance.RU@krka.biz

Описание Программы предупреждения беременности и Алгоритм категоризации пациентов

