МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003551 - 110416
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕТИБЛАСТАН®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Метибластан®

Международное непатентованное название: леналидомид

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Одна капсула 5 мг содержит:

активное вещество: леналидомид – 5,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза – 140,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 80,60 мг; кроскармеллоза натрия – 7,05 мг; магния стеарат – 2,35 мг; капсула (корпус/крышечка): желатин – до 100%/до 100%; титана диоксид – 0,06591%/0,02746%; краситель азорубин – -/0,00460%; краситель бриллиантовый голубой – -/0,02690%.

Одна капсула 10 мг содержит:

активное вещество: леналидомид – 10,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза – 290,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 122,40 мг; кроскармеллоза натрия – 13,20 мг; магния стеарат – 4,40 мг; капсула (корпус/крышечка): желатин – до 100%/до 100%; титана диоксид – 0,06591%/0,02746%; краситель хинолиновый желтый – -/0,10770%; краситель солнечный закат желтый – -/0,00460%; краситель бриллиантовый голубой – -/0,09230%.

Одна капсула 15 мг содержит:

активное вещество: леналидомид – 15,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза – 288,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 119,40 мг; кроскармеллоза натрия – 13,20 мг; магния стеарат – 4,40 мг; капсула (корпус/крышечка): желатин – до 100%/до 100%; титана диоксид – 0,03845%/0,03845%; краситель солнечный закат желтый – 0,19230%/0,19230%; краситель красный очаровательный – 0,00850%/0,00850%.

Одна капсула 25 мг содержит:

активное вещество: леналидомид – 25,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза – 285,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 112,40 мг; кроскармеллоза натрия – 13,20 мг; магния стеарат – 4,40 мг; капсула (корпус/крышечка): желатин – до 100%/до 100%; титана диоксид – 0,02197%/0,02197%; краситель хинолиновый желтый – 0,04000%/0,04000%; краситель азорубин – 0,03770%/0,03770%; краситель красный очаровательный – 0,08460%/0,08460%.

Описание

Капсулы 5 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, состоящие из крышечки голубого цвета и корпуса белого цвета; содержимое капсул - порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Капсулы 10 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, состоящие из крышечки зеленого цвета и корпуса белого цвета; содержимое капсул - порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Капсулы 15 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, состоящие из крышечки оранжевого цвета и корпуса оранжевого цвета; содержимое капсул - порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Капсулы 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, состоящие из крышечки красного цвета и корпуса красного цвета; содержимое капсул - порошок от белого до бледно-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Иммунодепрессивные средства

Код АТХ: L04AX04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Леналидомид является ведущим соединением нового класса иммуномодуляторов (IMiDsSM), который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами.

Леналидомид ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (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 чего происходит ингибирование экспрессии, но не

ферментной активности циклооксигеназы-2 (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.

Фармакокинетика:

Леналидомид представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных форм: S(-) и R(+) с суммарным оптическим вращением, равным нулю.

Абсорбция:

После приема внутрь здоровыми добровольцами леналидомид быстро всасывается; при этом максимальная концентрация достигается через 0,625-1,5 часа после однократного приема. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) повышаются пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции. Леналидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи. C_{max} и AUC экспозиция леналидомида у пациентов с множественной миеломой выше, чем у здоровых добровольцев, что объясняется более низким отношением клиренса к фильтрации (CL/F) у пациентов с множественной миеломой по сравнению со здоровыми добровольцами.

Распределение:

In vitro связывание (^{14}C)-леналидомида с белками плазмы пациентов с множественной миеломой и здоровых добровольцев составляло 22,7% и 29,2%, соответственно. Леналидомид присутствует в семенной жидкости (<0,01% от дозы) после приема его в дозе 25 мг в день, но не определяется в семенной жидкости спустя 3 дня после прекращения приема препарата.

Метаболизм и выведение:

Результаты исследований метаболизма *in vitro* указывают, что изоферменты системы

цитохрома Р450 не принимают участия в метаболизме леналидомида у человека, поэтому метаболические лекарственные взаимодействия при совместном применении леналидомида и препаратов, ингибирующих изоферменты системы цитохрома Р450, 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 (BCRP), переносчиков белка множественной лекарственной устойчивости (MRP) MRP1, MRP2 или MRP3, переносчиков органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3, переносчиков органических катионов (OCT) OCT1 и OCT2, белка-переносчика семейства MATE (multidrug and toxin extrusion protein), MATE1, и оригинальных переносчиков органических катионов (OCTN), OCTN1 и OCTN2.

Неизвестно, проявляет ли леналидомид ингибиторные свойства в отношении энергозависимых переносчиков BSEP (Bile Salt Export Pump – насос экспорта желчных кислот), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 или OCT2 *in vivo*, при том, что ингибиторного действия *in vitro* в концентрациях до 20 мкмоль у него не отмечалось.

Леналидомид практически не метаболизируется в организме, так как 65-85% его дозы выделяется почками в неизменном 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/дн) период полувыведения препарата составляет примерно 3 часа у здоровых добровольцев и от 3-х до 5-ти часов у больных множественной миеломой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

Пожилые пациенты

Специальных клинических исследований 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 (экспозиция 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.

Пациенты с почечной недостаточностью

C_{max} не различается у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек. При этом выведение леналидомида замедляется пропорционально степени нарушения почечной функции. Снижение клиренса креатинина (КК) ниже 50 мл/мин сопровождается повышением AUC. Значения AUC повысились примерно в 2,5, 4 и 5 раз у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, тяжелой почечной недостаточностью и терминальной стадией почечной недостаточности, соответственно, по сравнению с группой, объединяющей пациентов с нормальной функцией почек и пациентов с легкой почечной недостаточностью. Период полувыведения леналидомида повышается примерно с 3,5 часов (у пациентов с КК выше 50 мл/мин) до приблизительно 9 часов (у пациентов с КК менее 50 мл/мин). Примерно 30% препарата выводилось из организма в ходе 4-часового сеанса диализа. Рекомендации по изменению дозы препарата Метибластан® у пациентов с почечной недостаточностью приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Пациенты с печеночной недостаточностью

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин >1 и ≤1,5 х ВГН, верхняя граница нормы, или АСТ > ВГН) показал отсутствие влияния печеночной недостаточности легкой степени тяжести на клиренс леналидомида (экспозиция в плазме). Данные в отношении пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не получены.

Другие внутренние факторы

Популяционный анализ фармакокинетических данных показал отсутствие клинически значимого влияния массы тела (33-135 кг), пола, расы и вида онкогематологического заболевания на клиренс леналидомида у взрослых пациентов.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда возможно

соблюдение всех необходимых условий Программы предохранения от беременности (см. «Особые указания»).

• Невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе «Особые указания».

• Детский возраст (недостаточно клинического опыта применения).

С осторожностью:

У пожилых пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью (см. также «Способ применения и дозы»), а также у пациентов, имеющих тромбоз глубоких вен (в том числе, в анамнезе).

При совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией (см. также «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

У пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы, так как капсулы препарата Метибластан® содержат лактозу.

Применение при беременности и в период 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 высок, если Леналидомид применяется во время беременности (см. «Противопоказания»). Женщинам репродуктивного возраста в период лечения препаратом Метибластан® 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.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает 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 терапевтические дозы для человека, 25 мг и 10 мг, приблизительно в 200-500 раз, с учетом площади поверхности тела), не продемонстрировали нарушения фертильности или токсичности для организма родителей.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Метибластан® необходимо проводить под наблюдением врача-химиотерапевта.

Леналидомид предназначен только для приема внутрь.

Капсулы препарата Метибластан®, которые нельзя открывать, разламывать или разжевывать, рекомендуется принимать каждый день в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой.

Рекомендуемая начальная доза препарата Метибластан® составляет 25 мг внутрь 1 раз в день в 1-21 день повторных 28-дневных циклов.

Дексаметазон в дозе 40 мг назначают 1 раз в день 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 в день в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла.

Изменение дозы должно 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 препарата Метибластан® прошло менее 12 часов, пациент может принять эту пропущенную дозу препарата, а если прошло более 12 часов – пропущенную дозу принимать не следует. Следующая доза препарата Метибластан® должна быть принята на следующий день, в обычное время.

Лечение леналидомидом не должно быть начато, если абсолютное количество нейтрофилов <1,0 х 10^9/л и/или количество тромбоцитов < 75 х 10^9/л или, в зависимости от инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов < 30 х 10^9/л.

Изменение дозы в ходе лечения или его возобновления

Ниже представлены возможности изменения дозы при развитии нейтропении,

тромбоцитопении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением препарата Метибластан® 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 х 10^9/л	Остановить лечение препаратом Метибластан®
Восстановилось ≥ 30 х 10^9/л	Возобновить лечение препаратом Метибластан® в дозе 1 уровня 1 раз в день
Каждое последующее снижение < 30 х 10^9/л	Остановить лечение препаратом Метибластан®
Восстановилось ≥ 30 х 10^9/л	Возобновить лечение препаратом Метибластан® в меньшей дозе (доза 2 или 3 уровня) 1 раз в день. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг в день

Нейтропения

Количество нейтрофилов	*Рекомендации*
Снизилось < 0,5 х 10^9/л	Остановить лечение препаратом Метибластан®
Восстановилось ≥ 0,5 х 10^9/л и нейтропения – единственное проявление токсичности	Возобновить лечение препаратом Метибластан® в начальной дозе 1 раз в день
Восстановилось ≥ 0,5 х 10^9/л и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение препаратом Метибластан® в дозе 1 уровня 1 раз в день
Для каждого последующего снижения менее < 0,5 х 10^9/л	Остановить лечение препаратом Метибластан®
Восстановилось ≥ 0,5 х 10^9/л	Возобновить лечение препаратом Метибластан® в меньшей дозе (доза 2 или 3

	уровня) 1 раз в день. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг в день

В случае нейтропении врач должен рассмотреть возможность назначения пациенту препаратов фактора роста.

Дети и подростки

Леналидомид не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Пожилые пациенты

Результаты исследования фармакокинетики леналидомида у пожилых пациентов представлены в разделе *«Фармакокинетика»*. В ходе клинических исследований леналидомид назначался пациентам с множественной миеломой в возрасте до 86 лет. Процент пациентов в возрасте 65 лет и старше, 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 пациентов старшей возрастной группы. Поскольку у пожилых пациентов вероятность нарушения функции почек больше, дозу препарата нужно подбирать очень осторожно, при этом, во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетика леналидомида не изучалась у пациентов с нарушенной функцией печени, поэтому не представляется возможным представить рекомендации относительно изменения дозы у этой категории пациентов.

Пациенты с нарушениями функции почек

Леналидомид выделяется, главным образом, почками. В связи с этим риск токсических реакций может возрастать при нарушении функции почек. При назначении препарата Метибластан® пациентам с нарушенной почечной функцией рекомендуется следовать указанным ниже рекомендациям.

Для пациентов с легкой степенью нарушения функции почек, не требуется изменения дозы препарата Метибластан®. В таблице представлены начальные дозы препарата, рекомендуемые в зависимости от степени нарушения функции почек (для пациентов со средней и тяжелой степени тяжести почечной недостаточности, а также терминальной стадией почечной недостаточности).

***Начальная** доза леналидомида в зависимости от степени тяжести нарушения функции почек*

Состояние функции почек (КК)	Рекомендуемая доза препарата Метибластан® (с 1 по 21 день во время повторных 28-дневных циклов)
Почечная недостаточность средней степени тяжести 30 мл/мин ≤ КК < 50 мл/мин	10 мг 1 раз в день *
Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести КК < 30 мл/мин, не требуется диализ	15 мг через день **
Терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) КК < 30 мл/мин, требуется диализ	5 мг 1 раз в день. В день диализа, дозу препарата нужно принимать после сеанса диализа.

* Доза препарата может быть повышена до 15 мг 1 раз в день после 2 циклов терапии при отсутствии ответа на терапию, но хорошей ее переносимости.

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

После начала лечения леналидомидом последующее изменение дозы у пациентов с нарушениями функции почек должно базироваться на индивидуальной переносимости лечения как указывалось ранее.

Побочные действия

У пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, наиболее часто встречались следующие побочные реакции: нейтропения (39,4%), повышенная утомляемость (27,2%), запоры (23,5%), снижение аппетита (23,1%), мышечные судороги (20,1%), тромбоцитопения (18,4%), астения (17,6%), анемия (17,0%), диарея (14,2%), и сыпь (10,2%).

К наиболее тяжелым побочным реакциям относились:

- Венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии).
- Нейтропения 4 степени тяжести.

Нейтропения и тромбоцитопения показали наибольшую зависимость от дозы препарата, что позволяет их успешно контролировать путем снижения дозы препаратов Метибластан® /дексаметазон.

Частота побочных эффектов: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до <1/10), нечасто

(≥ 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Побочные реакции, отмечавшиеся в клинических и пострегистрационных исследованиях у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном

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, инфекции нижних дыхательных путей, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), назофарингит, фарингит, бронхит. *Часто:* сепсис, синусит.	*Часто:* пневмония, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), сепсис, бронхит.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	*Нечасто:* базалиома, плоскоклеточный рак кожи^.	*Часто: острый миелолидный лейкоз, миелодиспластический синдром, плоскоклеточный рак кожи* *Нечасто:* острый Т-клеточный лейкоз, базалиома, синдром лизиса опухоли***.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Очень часто:* тромбоцитопения^, нейтропения^, анемия, геморрагические нарушения^, лейкопения. *Часто:* фебрильная нейтропения, панцитопения, лейкопения,	*Очень часто:* тромбоцитопения^, нейтропения^, лейкопения. *Часто:* фебрильная нейтропения,

	лимфопения. *Нечасто:* гемолиз, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия.	панцитопения, гемолитическая анемия. *Нечасто:* гиперкоагуляция, коагулопатия.
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нечасто:* реакции гиперчувствительности^.	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	*Часто: гипотиреоз, гипертиреоз****	-
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Очень часто:* гипергликемия, снижение массы тела, снижение аппетита, гипокальциемия, гипокалиемия. *Часто:* гипомагниемия, обезвоживание.	*Часто:* гипокалиемия, гипергликемия, гипокальциемия, сахарный диабет, гипофосфатемия, гипонатриемия, подагра, снижение аппетита, снижение массы тела.
Нарушения психики	*Очень часто:* депрессия, бессонница. *Нечасто:* потеря либидо.	*Часто:* депрессия, бессонница.
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень часто:* периферическая нейропатия (за исключением двигательной нейропатии), головокружение, тремор, извращение вкуса, головная боль. *Часто:* атаксия, нарушение равновесия.	*Часто:* инсульт, головокружение, обморок. *Нечасто:* внутричерепное кровоизлияние^, транзиторная ишемическая атака, ишемия головного мозга.
Нарушения со стороны органа зрения	*Очень часто:* нечеткость зрительного восприятия, катаракта. *Часто:* снижение остроты зрения.	*Часто:* катаракта. *Нечасто:* слепота.
Нарушения со	*Часто:* глухота (в том числе	-

стороны слуха и лабиринтные нарушения	тугоухость), шум в ушах. *Нечасто:* снижение слуха, боль в ушах.	
Нарушения со стороны сердца	*Часто:* фибрилляция предсердий, брадикардия. *Нечасто:* аритмия, удлинение интервала QT, трепетание предсердий, желудочковая экстрасистолия.	*Часто:* инфаркт миокарда (включая острый)^, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, тахикардия, сердечная недостаточность, ишемия миокарда.
Нарушения со стороны сосудов	*Очень часто:* тромбоэмболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии) ^. *Часто:* понижение и повышение артериального давления, экхимозы ^.	*Очень часто:* тромбоэмболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии) ^. *Часто:* васкулит. *Нечасто:* ишемия, периферическая ишемия, тромбоз внутричерепного венозного синуса.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Очень часто:* одышка, носовое кровотечение ^.	*Часто:* респираторный дистресс-синдром. *Частота неизвестна:* интерстициальный пневмонит*.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Очень часто:* запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия. *Часто:* желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингивальное	*Часто:* диарея, запор, тошнота, боль в животе, рвота. *Частота неизвестна:* панкреатит***.

	кровотечение и кровотечение при пептической язве), сухость во рту, стоматит, дисфагия. *Нечасто:* колит, тифлит.	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Часто:* отклонение функциональных проб печени от нормы. *Нечасто:* печеночная недостаточность*^. *Частота неизвестна:* острая печеночная недостаточность***^, токсический гепатит***^, цитолитический гепатит***^, холестатический гепатит***^, смешанный цитолитический/холестатический гепатит***^.	*Часто:* холестаз, отклонение значений функциональных проб печени от нормы. *Нечасто:* печеночная недостаточность^. *Частота неизвестна:* острая печеночная недостаточность***^, токсический гепатит***^.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Очень часто:* сыпь, кожный зуд. *Часто:* крапивница, гипергидроз, сухость кожи, гиперпигментация кожи, экзема, эритема. *Нечасто:* нарушение цвета кожи, реакция фотосенсибилизации. *Редко:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.	*Часто:* сыпь. *Нечасто:* ангионевротический отек***. *Редко:* синдром Стивенса-Джонсона***^, токсический эпидермальный некролиз***^. *Частота неизвестна*: лейкоцитокластический васкулит***.
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	*Очень часто:* мышечные судороги, боль в костях, боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани, артралгия. *Часто:* мышечная слабость, припухание суставов, миалгия.	*Часто:* мышечная слабость, боль в костях. *Нечасто:* припухание суставов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Очень часто:* почечная недостаточность (включая острую). *Часто:* гематурия^, задержка мочи, недержание мочи *Нечасто:* приобретенный синдром Фанкони.	*Нечасто:* тубулярный почечный некроз.
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	*Часто:* эректильная дисфункция,	-
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	*Нечасто*: хромосомные аномалии.	-
Общие нарушения и нарушения в месте введения	*Очень часто:* повышенная утомляемость, отеки (включая периферические), лихорадка, астения, гриппоподобный синдром (включающий лихорадку, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль и озноб). *Часто:* боль в груди, летаргия.	*Часто:* повышенная утомляемость, лихорадка, астения.
Лабораторные и инструментальные данные	*Часто:* повышение концентрации С-реактивного белка.	-
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	*Часто:* падение, ушиб^.	-

^ Подробная информация представлена в конце данного раздела

****Данные постмаркетинговых исследований*

Дополнительная информация

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 были описаны для талидомида. Если леналидомид принимается во время беременности, то можно прогнозировать тератогенный эффект, поэтому леналидомид противопоказан при беременности (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нейтропения и тромбоцитопения

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой 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 множественной миеломе 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).

Венозная тромбоэмболия

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой сопровождалось повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). 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 соответствие системно-органным классам: 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 желудочно-кишечного тракта (ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечения); со стороны почек и

мочевыводящих путей (гематурия); со стороны сосудов (экхимозы).

Аллергические реакции

Имеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Возможна перекрестная реакция между леналидомидом и талидомидом.

Тяжелые кожные реакции

Имеются сообщения о развитии синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). 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.

Острый миелолейкоз

Случаи острого миелолейкоза наблюдались в клинических исследованиях впервые диагностированной множественной миеломы у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом или сразу же после высокой дозы мелфалана и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ASCT) (см. «Особые указания»).

Нарушения со стороны печени

Зарегистрированы следующие нарушения со стороны печени (частота не установлена): 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

Были зарегистрированы случаи гипотиреоза и гипертиреоза (см. раздел «Особые указания: Заболевания щитовидной железы»).

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Перфорация желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована на фоне применения леналидомида. Перфорация желудочно-кишечного тракта может приводить к септическим осложнениям и фатальному исходу.

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 и 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 препаратами

Эритропоэтические лекарственные 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.

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.

Статины

Существует повышенный риск рабдомиолиза в случае совместного применения статинов и леналидомида, который может объясняться суммацией действий этих препаратов. Необходимо тщательное клиническое и лабораторное наблюдение, особенно в течение первых недель лечения.

Дексаметазон

Одновременный однократный или многократный прием дексаметазона (40 мг/дн) не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида при многократном приеме в дозе 25 мг/дн.

Пероральные контрацептивы

Дексаметазон, который является обязательным компонентом лечебной схемы с препаратом Метибластан®, может уменьшать эффективность пероральных контрацептивов. Для эффективного предупреждения беременности необходимо использовать средства, указанные в Программе предохранения от беременности (см. «Особые указания»).

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.

Взаимодействие с ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp)

Леналидомид *in vitro* является субстратом P-gp, но не ингибиторов P-gp. Одновременное многократное применение сильного ингибитора P-gp, хинидина (600 мг 2 раза в сутки), 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

Лечение препаратом Метибластан® необходимо проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта.

Программа предохранения от беременности

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

Для женщин с несохраненным детородным 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*
- ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом
- двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе
- генотип XY, синдром Тернера, анатомический дефект матки

*- аменорея вследствие противораковой терапии или в период грудного вскармливания не исключает наличие детородного потенциала

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

Женщина

- должна знать о возможном тератогенном действии препарата Метибластан® на нерожденного ребенка;
- должна понимать необходимость непрерывного использования эффективных

методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время лечения и 4 недель после лечения препаратом Метибластан®;

- даже в случае аменореи должна соблюдать все правила эффективной контрацепции;

- быть способной к соблюдению всех правил эффективной контрацепции;

- должна знать и понимать возможные последствия беременности, а также необходимость срочного обращения за консультацией при подозрении на наступившую беременность;

- должна понимать необходимость соблюдения всех правил эффективной контрацепции на фоне приема препарата Метибластан®, который можно начинать сразу же после получения отрицательных результатов теста на беременность;

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

- должна подтвердить, что понимает риск возможных нежелательных последствий и необходимость их предупреждения в период лечения препаратом Метибластан®.

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 препарата у здоровых добровольцев (см. «Фармакологическое действие, Фармакокинетика»). 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 препарат Метибластан®, должны быть соблюдены следующие условия:

Мужчина

- должен понимать возможный риск тератогенного действия препарата Метибластан® при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным детородным потенциалом;

- должен понимать необходимость использования презервативов (даже после перенесенной вазэктомии) при сексуальном контакте с беременными женщинами или женщинами с сохраненным детородным потенциалом, не использующими надежные методы контрацепции в период лечения, и в течение 1 недели после приостановки лечения и/или завершения лечения;

- должен понимать, что если его партнерша забеременела во время его лечения препаратом Метибластан® или сразу же после прекращения терапии препаратом

Метибластан®, то он должен сразу же проинформировать об этом своего лечащего врача, и что его партнерше рекомендуется обратиться за консультацией к врачу-тератологу.

Врач, назначающий лечение препаратом Метибластан® женщинам с сохраненным детородным потенциалом, должен

- удостовериться в том, что пациентка удовлетворяет всем условиям *Программы предохранения от беременности*, включая подтверждение того, что она адекватно понимает ситуацию;
- получить согласие пациентки на обязательное соблюдение ею всех условий вышеуказанной Программы.

Правила контрацепции:

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать один из высокоэффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время терапии препаратом Метибластан® 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 подтверждается документально 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 относятся:

- Подкожные гормональные импланты;
- Внутриматочные системы, выделяющие левоноргестрел;
- Депо-препараты медроксипрогестерон ацетата;
- Перевязка маточных труб;
- Вазэктомия партнера (подтверждаемая двумя отрицательными анализами семенной жидкости);
- Прогестерон-содержащие таблетки, ингибирующие овуляцию (например, дезогестрел).

Прием комбинированных пероральных контрацептивов не показан пациентам с множественной миеломой в связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений на фоне лечения препаратом Метибластан® и дексаметазоном. Для эффективной контрацепции этим пациентам рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития тромбоэмболий 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 усиливать выраженность нейтропении или тромбоцитопении у пациентки.

Тесты на беременность (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) должны выполняться в присутствии врача для всех женщин с сохраненным детородным потенциалом, включая и тех, которые полностью и непрерывно 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 том числе и после окончания приема препарата Метибластан®. Результаты теста должны подтвердить отсутствие беременности у пациентки на фоне лечения препаратом Метибластан®.

Мужчины-пациенты должны пользоваться презервативами в течение всего курса лечения препаратом Метибластан®, 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 детородным потенциалом, не использующая высокоэффективные методы контрацепции (даже если мужчина перенес вазэктомию).

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны передавать Метибластан® другим лицам. Неиспользованный препарат необходимо возвратить в медицинское учреждение по окончании лечения.

Пациентам не разрешается сдавать кровь или сперму в качестве донора на протяжении всего лечения препаратом Метибластан® и в течение 1 недели после его окончания.

Обучающие материалы, ограничения в назначении и выдаче препарата

Чтобы помочь пациентам не допустить воздействия леналидомида на плод, владелец регистрационного удостоверения предоставит все необходимые обучающие материалы медицинскому персоналу с целью усилить предостережения в отношении тератогенности леналидомида, рекомендовать контрацепцию перед началом терапии и разъяснить

необходимость проведения теста на беременность. Врач должен информировать пациентов мужского и женского пола о тератогенном риске леналидомида и строгих мерах по предохранению от беременности, как указано в Программе предохранения от беременности, и обеспечить пациентов обучающей брошюрой, карточкой пациента и/или эквивалентным инструментом в соответствии с национальной системой карточек пациентов. Контролируемая система распределения включает использование карточек пациентов и/или эквивалентного инструмента для контролирования назначения и/или выдачи препарата и сбора подробных данных, относящихся к показанию, с целью тщательного мониторирования случаев применения по неодобренным показаниям в Российской Федерации. В идеале, тест на беременность, назначение лечения и выдача препарата должны происходить в один и тот же день. Выдача леналидомида женщинам репродуктивного возраста должна происходить в течение 7 дней после назначения терапии и получения отрицательного результата теста на беременность, выполненного под наблюдением врача. Женщинам репродуктивного возраста леналидомид может быть выдан/выписан максимально на срок до 4 недель, в то время как другим пациентам – на срок до 12 недель.

Сердечно-сосудистые заболевания

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 пациентов, а также предпринимать действия, направленные на возможное уменьшение влияния факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемии) (см. «Побочное действие»).

Венозная и артериальная тромбоэмболия

На фоне комбинированной терапии препаратом Метибластан® 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 пациентов с множественной миеломой (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). Следовательно, необходимо наблюдать за пациентами, имеющими факторы риска тромбоэмболий, в том числе 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 пациентам с множественной миеломой, принимающим леналидомид вместе с дексаметазоном.

Концентрация гемоглобина выше 120 г/л 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 венозных тромбоэмболий, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска, рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарин или варфарин. Решение о назначении противотромботической терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска.

Если у пациента появляются симптомы тромбоэмболий, необходимо прекратить лечение леналидомидом и назначить стандартную антикоагулянтную терапию. После того, как состояние пациента стабилизируется на антикоагулянтной терапии, и симптомы тромбоэмболии будут 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

Тяжелыми дозо-лимитирующими токсическими явлениями леналидомида являются нейтропения и тромбоцитопения. Развернутый анализ крови, включая определение количества лейкоцитов, формулы крови, количества тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита необходимо выполнять до начала терапии, каждую неделю в течение первых 8 недель терапии леналидомидом и, затем, ежемесячно для мониторинга цитопений. При развитии нейтропении может потребоваться снижение дозы препарата (см. «Способ применения и дозы»). В случае развития нейтропении целесообразно назначение препаратов фактора роста. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости своевременно сообщать лечащему врачу о любых повышениях температуры. Следует с осторожностью назначать леналидомид с другими миелосупрессивными препаратами.

Риск развития нейтропении 4 степени тяжести у пациентов с множественной миеломой при одновременном назначении препарата Метибластан® и дексаметазона очень высок

(5,1% в группе пациентов, получавших препарат Метибластан®/дексаметазон, относительно 0,6% в группе пациентов, получавших плацебо/дексаметазон). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени тяжести регистрируются нечасто (0,6% в группе пациентов, получавших Метибластан®/дексаметазон, относительно 0,0% в группе пациентов, получавших плацебо/дексаметазон). Высокая частота развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести отмечается у пациентов с множественной миеломой при одновременном назначении препарата Метибластан® и дексаметазона (9,9% и 1,4%, соответственно, у пациентов на фоне лечения препаратом Метибластан®/дексаметазоном, относительно 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, особенно в случаях, когда одновременно применяемые лекарственные препараты способны повышать склонность к кровотечениям (см. «Венозная и артериальная тромбоэмболия» и «Побочное действие, геморрагические осложнения»).

Инфекционные заболевания с/без нейтропении

При приеме препарата Метибластан® возможно развитие инфекционных заболеваний, включая пневмонию. Менее, чем у трети пациентов, инфекции 3 степени тяжести развивалась при отсутствии нейтропении. Необходим тщательный контроль состояния пациентов с риском возникновения инфекционных заболеваний. При наличии первых признаков инфекции (кашель, повышение температуры тела и т.д.), необходимо обратиться к врачу для предотвращения развития заболевания и возникновения осложнений.

Почечная недостаточность

Учитывая преимущественное выделение препарата Метибластан® почками, у пациентов почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу препарата Метибластан® (см. «Способ применения и дозы»).

Заболевания щитовидной железы

Имеются сообщения о случаях гипотиреоза и гипертиреоза. Перед началом лечения следует оценить сопутствующие заболевания, способные оказывать влияние на функцию щитовидной железы. Рекомендуется проводить оценку функции щитовидной железы перед началом лечения и ее регулярный контроль на фоне применения препарата Метибластан®.

Периферическая нейропатия

Нельзя исключить возможность нейротоксического действия препарата Метибластан® при длительном его приеме, учитывая структурное подобие молекул препарата Метибластан®

и талидомида, который известен своим выраженным нейротоксическим побочным эффектом.

Синдром лизиса опухоли

В связи с выраженной антинеопластической активностью препарата Метибластан® возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у пациентов, имеющих большую опухолевую массу. За этими пациентами должно быть организовано соответствующее наблюдение, и применение общепринятых профилактических мер.

Аллергические реакции

Имеются сообщения о случаях аллергических реакций/реакций повышенной чувствительности (см. «Побочное действие»). 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 (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН). При появлении экфолиативных или буллезных высыпаний на коже, или подозрении на развитие ССД или ТЭН следует немедленно прекратить применение леналидомида, лечение которым не следует возобновлять 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.

Развитие первичных злокачественных опухолей другой локализации (ПОДЛ)

В клинических исследованиях отмечена более высокая частота возникновения первичных злокачественных опухолей другой локализации у пациентов, ранее получавших 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 пациентов с вновь диагностированной множественной миеломой, получавших Метибластан®, отмечено увеличение в 4 раза (7%) случаев ПОДЛ по сравнению с контрольной группой (1,8%).

Из инвазивных ПОДЛ у пациентов, получающих комбинированное лечение препаратом Метибластан® и мелфаланом, или сразу после применения высоких доз мелфалана и аутологичной трансплантации стволовых клеток, отмечены случаи острого миелоидного лейкоза, синдрома миелоидной дисплазии и солидных опухолей. Случаи развития

В-клеточных опухолей (включая лимфому Ходжкина) были отмечены в клинических исследованиях, когда Метибластан® применяли после трансплантации стволовых клеток.

Риск развития ПОДЛ следует учитывать перед назначением препарата Метибластан®. Врачи должны внимательно обследовать пациентов с использованием стандартных диагностических методов для выявления ПОДЛ как перед принятием решения о назначении препарата Метибластан®, так и в течение всего периода лечения препаратом Метибластан®. Лечение следует проводить согласно общепринятым рекомендациям.

Нарушения со стороны печени

Печеночная недостаточность, включая случаи смерти, зарегистрирована у пациентов, получавших лечение леналидомидом в комбинации с дексаметазоном: острая печеночная недостаточность, токсический гепатит, цитолитический гепатит, холестатический гепатит и смешанный цитолитический/холестатический гепатит. Механизмы тяжелой лекарственной гепатотоксичности остаются неизвестными, хотя в некоторых случаях предыдущее вирусное заболевание печени, исходное повышение активности ферментов печени и, возможно, лечение антибиотиками могут быть факторами риска.

Часто регистрировались отклонения в результатах оценки функции печени, но, обычно, они были бессимптомными и обратимыми после прекращения терапии. После восстановления показателей до исходного уровня терапию можно возобновить в более низкой дозе.

Леналидомид выводится почками. Важно скорректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью, чтобы избежать достижения концентраций в плазме крови, которые могут повысить риск развития гематологических побочных эффектов или гепатотоксичности. Рекомендуется контролировать функцию печени, особенно при наличии сопутствующего вирусного заболевания печени или указания на него в анамнезе, или при применении леналидомида в комбинации с препаратами, вызывающими нарушение функции печени.

Катаракта

Более высокая частота развития катаракты отмечалась у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, особенно при длительном применении. Рекомендуется регулярный контроль зрительной функции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные действия препарата Метибластан®, 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. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения данных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг.

По 7 капсул в блистере из пленки ПВХ-ПТФХЭ/фольги алюминиевой.

По 1, 3 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 18, 24, 30 или 40 блистеров вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в пачку из картона (для стационаров).

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 ^{0}C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Авенида Хуан де Гарай 850 2° D (индекс C1153ABT), Буэнос-Айрес, Аргентина

Производитель лекарственной формы

Лаборатория Экзане Фарма С.А., Лаприда 43 (индекс 1870), Авельянеда, Буэнос-Айрес, Аргентина

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

1) Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Авенида Эва Перон 5824/30, ул. Доктор Хосе-Игнасио де ла Роса 5921/23/25/27/33 (индекс C1439BSW), Буэнос-Айрес, Аргентина

или

2) ООО «Протера»

Россия, г. Курган, проспект Конституции, д.7 или

Россия, г. Курган, проспект Конституции, д.7, стр.13

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании

Генфа Медика С.А., Швейцария:

119421, Москва, Ленинский пр., д.99

Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Генеральный директор **Киселева Е.В.**

ООО «РегЭксперт»