МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

РЕВЛИМИД® (REVLIMID®)

Регистрационный номер: ЛСР-003870/09

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Ревлимид®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Леналидомид

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-003870/09- 020317
СОГЛАСОВАНО

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

СОСТАВ

1 капсула 5 мг содержит:

активное вещество: леналидомид 5,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза 147,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40,0 мг, кроскармеллоза натрия 6,0 мг, магния стеарат 2,0 мг;

1 капсула 10 мг содержит:

активное вещество: леналидомид 10,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза 294,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 80,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, магния стеарат 4,0 мг;

1 капсула 15 мг содержит:

активное вещество: леналидомид 15,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза 289,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 80,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, магния стеарат 4,0 мг;

1 капсула 25 мг содержит:

активное вещество: леналидомид 25,0 мг;

вспомогательные вещества: лактоза 200,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 159,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, магния стеарат 4,0 мг;

Оболочка капсула (корпус) для дозировок 5/10/15/25 мг (указано в %):

титана диоксид 2,9079/ 2,1816/2,9079/2,9079; краситель железа оксид желтый 0/0,1294/0/0; желатин qsp 100 (для всех дозировок).

Оболочка капсула (крышечка) для дозировок 5/10/15/25 мг (указано в %):

краситель индиго кармин FD&C Синий 2 0/0.0468/0.0427/0; краситель железа оксид желтый 0/0.2113/0/0; титана диоксид 2,9079/1.6371/1.9565/2,9079; желатин qsp 100 (для всех дозировок).

Чернила черные (TekPrint™SW-9008/SW-9009) для маркировки капсул: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный.

ОПИСАНИЕ

Капсулы 5 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 2 цилиндрической формы, состоящие из корпуса и крышечки белого или практически белого цвета, с маркировкой черного цвета «5 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке); содержимое капсул – порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

Капсулы 10 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0 цилиндрической формы, состоящие из корпуса бледно-желтого цвета и крышечки сине-зеленого цвета, с маркировкой черного цвета «10 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке); содержимое капсул – порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

Капсулы 15 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0 цилиндрической формы, состоящие из корпуса белого или практически белого цвета и крышечки голубого цвета, с маркировкой черного цвета «15 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке); содержимое капсул – порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

Капсулы 25 мг: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0 цилиндрической формы, состоящие из корпуса и крышечки белого или практически белого цвета, с маркировкой черного цвета «25 mg» (на корпусе) и «REV» (на крышечке); содержимое капсул – порошок от практически белого до бледно-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммунодепрессивные средства

КОД АТХ: L04AX04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Механизм действия

Леналидомид обладает антинеопластическими, антиангиогенными, проэритропоэтическими и иммуномодулирующими свойствами. Леналидомид ингибирует пролиферацию определенных злокачественных гематопоэтических клеток (включая клетки множественной миеломы (ММ) и гематопоэтические опухолевые клетки, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5), усиливает опосредованный Т-лимфоцитами и клетками - естественными киллерами (ЕК) иммунитет, увеличивает число ЕК (Т-клеток), подавляет 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. Леналидомид изучали в 2 исследованиях фазы III при впервые диагностированной ММ и 2 исследованиях фазы III при рецидивах рефрактерной ММ.

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 0,5-2 ч после однократного приема. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастают пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции (накоплению). Леналидомид можно принимать вне зависимости от приема пищи. Значения C_{max} и AUC повышаются пропорционально принятой дозе как при однократном, так и при повторном приеме препарата. По данным C_{max} и AUC экспозиция леналидомида у больных ММ немного выше, чем у здоровых добровольцев-мужчин, что объясняется более низким отношением клиренса к биодоступной фракции препарата у больных ММ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Распределение

In vitro связывание (^{14}C)-леналидомида с белками плазмы больных ММ и здоровых добровольцев составляло 23% и 29%, соответственно.

Леналидомид присутствует в семенной жидкости (< 0,01% от дозы) после приема его в дозе 25 мг в день (мг/дн), но не определяется в семенной жидкости здоровых добровольцев 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 человека (BCRP), переносчиков белка множественной лекарственной устойчивости (MRP)1, MRP2 или MRP3, переносчиков органических анионов (OAT) OAT1 и OAT3, полипептида-переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1), 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 82% его дозы выделяется почками в неизмененном виде. Почечный клиренс леналидомида превышает скорость гломерулярной фильтрации, таким образом, процесс выведения имеет, в некоторой степени, и активный характер. При приеме в рекомендованных дозах (5-25 мг/дн) период полувыведения препарата составляет примерно 3 ч у здоровых добровольцев и от 3 до 5 ч у пациентов с ММ.

Пожилые пациенты

Специальных клинических исследований 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

C_{max} не различается у пациентов с нормальной и с 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 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 выше 50 мл/мин) до более 9 ч (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 Ревлимид 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 (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 (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 на клиренс леналидомида у взрослых пациентов.

Данных о поступлении леналидомида в грудное молоко нет.

Доклинические данные по безопасности

По результатам исследования острой токсичности минимальные летальные дозы леналидомида после введения внутрь составляли > 2000 мг/кг/дн у грызунов. Доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляла менее 75 мг/кг/дн, 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/дн в течение 20 нед. 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, атрофия лимфатической системы и костного мозга). Повторное пероральное введение обезьянам леналидомида в дозах 1 и 2 мг/кг/дн 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/дн, которая соответствует такой же дозе для человека, исходя из сравнений AUC.

В исследованиях мутагенности *in vitro* не отмечено влияния препарата на генетическом или хромосомном уровне.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Для лечения взрослых пациентов с ранее не леченой 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.

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 предохранения от беременности (см. «Особые указания»).
- Невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции, указанные в разделе «Особые указания».
- Детский возраст (по соображениям безопасности).

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 глюкозы-галактозы, так как капсулы препарата Ревлимид содержат лактозу.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Леналидомид - структурный аналог талидомида, который является известным **тератогеном**. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые и жизнеугрожающие врожденные нарушения у плода.

Леналидомид вызывал у обезьян пороки развития, сходные с описанными ранее эффектами талидомида. Если леналидомид применяется во время беременности, риск развития врожденных дефектов плода очень высок (см. «Противопоказания»). 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-специалисту в области тератологии, для осмотра и клинических рекомендаций. В случае беременности женщины, являющейся сексуальным партнером пациента, получающего леналидомид, ее также направляют к врачу-специалисту в области тератологии для осмотра и клинических рекомендаций.

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 терапевтические дозы для человека, 25 мг и 10 мг, приблизительно в 200-500 раз, в пересчете на площадь поверхности тела), не продемонстрировали нарушения фертильности или токсичности для организма родителей.

Исследование влияния леналидомида на эмбриофетальное развитие проводилось на обезьянах, которым вводили препарат в дозах от 0,5 до 4 мг/кг/дн. Результаты этого исследования показали, что леналидомид вызывал развитие внешних дефектов, в том числе, 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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Ревлимид необходимо проводить под наблюдением врача-химиотерапевта.

Ревлимид предназначен только для приема внутрь. Для осуществления приведенных режимов дозирования необходимо использовать препарат в соответствующих дозировках (в т.ч., 2,5 мг и 7,5 мг).

Капсулы, содержащие леналидомид, нельзя открывать, разламывать или разжевывать, их рекомендуется принимать согласно схеме терапии в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой.

Впервые диагностированная ММ

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболевания у пациентов, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Не следует начинать терапию леналидомидом, если абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1,0 х 10^9/л и/или число тромбоцитов < 50 х 10^9/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг 1 раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг 1 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.

Изменение дозы должно производиться на основании клинических и лабораторных данных (см. «Особые указания»). Для пациентов в возрасте 75 лет и старше начальная доза дексаметазона составляет 20 мг/дн в 1, 8, 15 и 22 дни каждого 28-дневного цикла лечения. Рекомендуемая доза леналидомида для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести составляет 10 мг 1 раз в день.

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 леналидомида нельзя исключить.

Пошаговое снижение дозы

	Леналидомид	**Дексаметазон**
Начальная доза	25 мг	40 мг
Доза 1 уровня	20 мг	20 мг
Доза 2 уровня	15 мг	12 мг

Доза 3 уровня	10 мг	8 мг
Доза 4 уровня	5 мг	4 мг
Доза 5 уровня	2,5 мг	Неприменимо

- *Тромбоцитопения*

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

[a] *Если дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) развивается на >15 день цикла, лечение леналидомидом будет прервано, по крайней мере, на оставшийся период текущего 28-дневного цикла.*

- *Нейтропения*

Количество нейтрофилов	**Рекомендации**
Первое снижение до < 0,5 x 10^9/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось до ≥ 1 x 10^9/л и нейтропения – единственное проявление токсичности	Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе 1 раз в день
Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л и наблюдаются другие дозозависимые виды гематологической токсичности, отличные от нейтропении	Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня 1 один раз в день
Каждое последующее снижение ниже < 0,5 x 10^9/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось до ≥ 0,5 x 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня дозы 1 раз в день

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

Если доза леналидомида была понижена вследствие развития гематологической ДЛТ, в последующем она может быть увеличена (вплоть до начальной дозы) по усмотрению лечащего врача, если продолжение терапии леналидомидом /дексаметазоном привело к улучшению функции костного мозга (отсутствие ДЛТ в течение не менее 2 последующих циклов, а также АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$/л и количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л в начале нового цикла при текущем режиме дозирования).

Леналидомид в комбинации с мелфаланом и преднизолоном с последующей поддерживающей монотерапией у пациентов, которым не показана ТГСК

Не следует начинать терапию леналидомидом, если АЧН $< 1,5 \times 10^9$/л и/или число тромбоцитов $< 75 \times 10^9$/л.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая *начальная* доза леналидомида составляет 10 мг 1 раз 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 на 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 в дозе 10 мг 1 раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания. Изменение дозы должно производиться на основании клинических и лабораторных данных (см. «Особые указания»).

Изменение дозы в ходе лечения или его возобновления

Ниже представлены возможности изменения дозы при развитии тромбоцитопении, нейтропении или других видов токсичности 3 и 4 степени тяжести, связь которых с применением леналидомида нельзя исключить.

- *Пошаговое снижение дозы*

	Леналидомид	**Мелфалан**	**Преднизолон**
Начальная доза	10 мг[a]	0,18 мг/кг	2 мг/кг
Доза 1 уровня	7,5 мг	0,14 мг/кг	1 мг/кг
Доза 2 уровня	5 мг	0,10 мг/кг	0,5 мг/кг
Доза 3 уровня	2,5 мг	-	0,25 мг/кг

[a]- *если нейтропения является единственным проявлением токсичности, следует добавить к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и продолжить лечение леналидомидом в той же дозе.*

- *Тромбоцитопения*

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось до < 25 х 10^9/л	Приостановить лечение леналидомидом
Восстановилось до ≥ 25 х 10^9/л Для каждого последующего снижения < 30 х 10^9/л Восстановилось до ≥ 30 х 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом и мелфаланом в дозе 1 уровня Приостановить лечение леналидомидом Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (дозе 2-3 уровня) 1 раз в день

- *Нейтропения*

Количество нейтрофилов	**Рекомендации**
Первое снижение до < 0,5 х 10^9/л[a]	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось до ≥ 0,5 х 10^9/л и нейтропения – единственное проявление токсичности	Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе 1 раз в день
Восстановилось до ≥ 0,5 х 10^9/л и наблюдаются другие гематологические ДЛТ, отличные от нейтропении	Возобновить лечение леналидомидом в дозе уровня 1 один раз в день
Каждое последующее снижение ниже < 0,5 х 10^9/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось до ≥ 0,5 х 10^9/л	Возобновить лечение леналидомидом в дозе следующего более низкого уровня 1 раз в день

[a]- *Назначить Г-КСФ, если пациент еще не получает этой терапии. На первый день следующего цикла продолжить лечение Г-КСФ и мелфаланом в прежней дозе при условии, что нейтропения – единственное проявление ДЛТ. В противном случае, в следующем цикле применять леналидомид в дозе следующего, более низкого, уровня.*

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

ММ у пациентов, получивших, как минимум, одну линию терапии

Рекомендуемая *начальная доза* препарата Ревлимид 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 первые 4 цикла 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 тщательно подбирать дозу дексаметазона, принимая во внимание состояние пациента и стадию заболевания.

Если с момента пропущенного приема препарата Ревлимид прошло менее 12 ч, пациент может принять пропущенную дозу препарата, а если прошло более 12 ч – пропущенную дозу принимать не следует. Следующая доза препарата Ревлимид должна быть принята на следующий день, в обычное время.

Не следует начинать лечение леналидомидом, если АЧН $< 1{,}0 \times 10^9$/л и/или количество тромбоцитов $< 75 \times 10^9$/л или, в зависимости от инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9$/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 Ревлимид 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 $< 30 \times 10^9$/л	Остановить лечение препаратом Ревлимид
Восстановилось $\geq 30 \times 10^9$/л	Возобновить лечение препаратом Ревлимид в дозе 1 уровня 1 раз в день
Каждое последующее снижение $< 30 \times 10^9$/л	Остановить лечение препаратом Ревлимид
Восстановилось $\geq 30 \times 10^9$/л	Возобновить лечение препаратом Ревлимид 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 Ревлимид
Восстановилось ≥ 0,5 х 10^9/л и нейтропения – единственное проявление токсичности	Возобновить лечение препаратом Ревлимид в начальной дозе 1 раз в день
Восстановилось ≥ 0,5 х 10^9/л и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение препаратом Ревлимид в дозе 1 уровня 1 раз в день
Для каждого последующего снижения менее < 0,5 х 10^9/л	Остановить лечение препаратом Ревлимид
Восстановилось ≥ 0,5 х 10^9/л	Возобновить лечение препаратом Ревлимид в меньшей дозе (доза 1, 2 или 3 уровня) 1 раз в день. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг в день

В случае нейтропении следует оценить целесообразность назначения пациенту препаратов фактора роста.

Все пациенты

При развитии на фоне лечения леналидомидом других видов токсичности 3 или 4 степени, лечение должно быть приостановлено. Лечение может быть возобновлено в дозе следующего, более низкого уровня при снижении выраженности токсичности до ≤ 2 степени в зависимости от решения врача.

Приостановление или прекращение приема леналидомида должно рассматриваться при кожной сыпи 2 или 3 степени. Применение леналидомида следует прекратить при ангионевротическом отеке, сыпи 4 степени, эксфолиативной или буллезной сыпи или при подозрении на синдром Стивенса-Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Лечение не следует возобновлять после прекращения этих реакций.

Дети и подростки

Ревлимид не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет по соображениям безопасности (см. «Особые указания»).

Пожилые пациенты

Результаты исследования фармакокинетики леналидомида у пожилых пациентов представлены в разделе «Фармакокинетика». В ходе клинических исследований леналидомид назначался больным ММ в возрасте до 91 года. У пациентов с впервые диагностированной ММ в возрасте 75 лет и старше, получавших леналидомид, серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и НЛР, которые привели к прекращению лечения, отмечались чаще (см. «Особые указания»). Перед назначением лечения пациентам с впервые диагностированной ММ в возрасте 75 лет и старше необходимо провести тщательное обследование (см. «Особые указания»).

- *Впервые диагностированная ММ*

Для пациентов старше 75 лет, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, начальная доза дексаметазона составляет 20 мг 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 дни каждого 28-дневного цикла лечения. В клинических исследованиях впервые диагностированной ММ у пациентов, которым не показана ТГСК, комбинированная терапия леналидомидом переносилась хуже пациентами старше 75 лет по сравнению с молодыми пациентами. Пациенты более старшего возраста чаще прекращали прием препарата из-за индивидуальной непереносимости (НЛР 3 или 4 степени и серьезные НЛР), чем пациенты в возрасте до 75 лет (см. «Особые указания»).

- *ММ у пациентов, получивших, как минимум, одну линию терапии.*

Процент пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших леналидомид/дексаметазон или плацебо/дексаметазон, был сопоставим. Не отмечено различий в 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 выше, дозу препарата нужно подбирать очень осторожно, при этом во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Пациенты с нарушениями функций почек

Леналидомид выделяется, главным образом, почками. В связи с этим, по мере нарастания степени нарушения почечной функции снижается толерантность к терапии (см. «Особые указания»). Рекомендуется с осторожностью подбирать дозу препарата и мониторировать функцию почек.

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется изменения дозы препарата Ревлимид. Рекомендуются следующие изменения режима

дозирования в начале терапии и в ходе ее в зависимости от степени тяжести нарушения функции почек (для пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, а также ТСПН). Исследования фазы III при ТСПН (КК < 30 мл/мин, требует проведения диализа) не проводились.

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

Состояние функции почек (КК)	**Рекомендуемая доза препарата Ревлимид (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	7,5 мг 1 раз в день 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 окончания 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.

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

Пациенты с нарушениями функций печени

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- *Впервые диагностированная ММ у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона*

Серьезными НЛР, более часто наблюдаемыми (≥5%) при приеме леналидомида в комбинации с низкой дозой дексаметазона, были:

- пневмония (9,8%)

- почечная недостаточность (в т.ч. острая) (6,3%).

Из НЛР чаще наблюдались: диарея (45,5%), повышенная утомляемость (32,8%), боли в спине (32,0%), астения (28,2%), бессонница (27,6%), сыпь (24,3%), снижение аппетита (23,1%), кашель (22,7%), гипертермия (21,4%), а также мышечные спазмы (20,5%).

- *Впервые диагностированная ММ у пациентов, получавших леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном*

Серьезными НЛР, более часто (≥5%) наблюдаемыми при приеме мелфалана, преднизолона и леналидомида, были:

- фебрильная нейтропения (6,0%)
- анемия (5,3%).

Из НЛР чаще наблюдались: нейтропения (83,3%), анемия (70,7%), тромбоцитопения (70,0%), лейкопения (38,8%), запор (34,0%), диарея (33,3%), сыпь (28,9%), гипертермия (27,0%), периферические отеки (25,0%), кашель (24,0%), снижение аппетита (23,7%) и астения (22,0%).

- *ММ у пациентов, получивших, как минимум, одну линию терапии*

У больных ММ, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, наиболее часто встречались следующие НЛР: повышенная утомляемость (43,9%), нейтропения (42,2%), запоры (40,5%), диарея (38,5%), мышечные судороги (33,4%), анемия (31,4%), тромбоцитопения (21,5%) и сыпь (21,2%).

К наиболее тяжелым НЛР, зарегистрированным на фоне применения леналидомида/дексаметазона чаще, чем на фоне плацебо/дексаметазона относились:

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

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

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 1. НЛР, отмечавшиеся в клинических и пострегистрационных исследованиях у пациентов с множественной миеломой, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном либо с мелфаланом и преднизолоном

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, 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 миелоидный 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. *Нечасто:* гемолиз, аутоиммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия.	*Очень часто*: тромбоцитопения^, нейтропения^, анемия, лейкопения. *Часто*: фебрильная нейтропения, 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*: гипокалиемия, гипергликемия, гипокальциемия, снижение аппетита, снижение массы тела. *Часто*: гипомагниемия, гиперурикемия, обезвоживание.	*Часто*: гипокалиемия, гипергликемия, гипокальциемия, сахарный диабет, гипофосфатемия, гипонатриемия, гиперурикемия, 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),	*Часто*: инсульт, головокружение, обморок. *Нечасто*: внутричерепное

Системно-органный класс	Побочные реакции (суммарно), частота	Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота
	головокружение, тремор, извращение вкуса, головная боль. *Часто*: атаксия, нарушение равновесия.	кровоизлияние^, транзиторная ишемическая атака, ишемия головного мозга.
Нарушения со стороны органа зрения	*Очень часто*: катаракта, нечеткость зрительного восприятия. *Часто*: снижение остроты зрения.	*Часто*: катаракта. *Нечасто*: слепота.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	*Часто*: глухота (в том числе тугоухость), шум 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*: снижение 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, одышка. *Частота неизвестна*: интерстициальный пневмонит***.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Очень часто*: запор, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия. *Часто*: желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение и кровотечение при пептической язве)^, сухость во рту, стоматит, дисфагия. *Нечасто*: колит, тифлит.	*Часто*: диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота. *Частота неизвестна:* панкреатит***.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Часто*: отклонение значений функциональных проб печени от нормы. *Нечасто:* печеночная недостаточность^. *Частота неизвестна:* острая	*Часто*: холестаз, отклонение значений функциональных проб печени от нормы. *Нечасто:* печеночная недостаточность^. *Частота неизвестна:* острая

Системно-органный класс	Побочные реакции (суммарно), частота	Побочные реакции 3-4 степени тяжести, частота
	печеночная недостаточность***^, токсический гепатит***^, цитолитический гепатит***^, холестатический гепатит***^, смешанный цитолитический/холестатический гепатит***^.	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, реакции фотосенсибилизации.	*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.	–
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Очень часто*: повышенная утомляемость, отеки (включая периферические), лихорадка, астения, гриппоподобный синдром (включающий лихорадку, кашель, миалгию, скелетно-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
**- Плоскоклеточный рак кожи отмечался в ходе клинических исследований у пациентов с ММ, ранее леченных леналидомидом/дексаметазоном в сравнении с контрольной группой*
***- Плоскоклеточный рак кожи был зарегистрирован в клиническом исследовании у пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших леналидомид/дексаметазон в сравнении с контрольной группой*
****- данные пострегистрационных исследований*

^Дополнительная информация

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 описанными для талидомида. Если леналидомид поступает в организм во время беременности, можно прогнозировать его тератогенный эффект, поэтому леналидомид противопоказан при беременности (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нейтропения и тромбоцитопения

- *Впервые диагностированная ММ у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона*

При применении комбинации леналидомида с низкими дозами дексаметазона у пациентов с впервые диагностированной ММ отмечалось уменьшение частоты возникновения нейтропении 4 степени. Фебрильная нейтропения 4 степени наблюдалась нечасто.
На фоне сочетанного применения леналидомида с низкими дозами дексаметазона у пациентов с впервые диагностированной ММ отмечено снижение частоты возникновения тромбоцитопении 3 и 4 степени.

- *Впервые диагностированная ММ у пациентов, получавших леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном*

Применение леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с впервые диагностированной ММ сопровождалось более высокой частотой возникновения нейтропении 4 степени. Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени наблюдались чаще.
Применение леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с впервые диагностированной ММ сопровождалось повышенной частотой возникновения тромбоцитопении 3 и 4 степени.

- *ММ у пациентов, получивших, 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).

Венозная тромбоэмболия

Применение комбинации леналидомида с дексаметазоном у пациентов с ММ сопровождалось повышенным риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, в то время как в комбинации с мелфаланом и преднизолоном этот риск был ниже (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 возникновения инфаркта миокарда, особенно при наличии известных факторов риска.

Геморрагические осложнения

Геморрагические осложнения указаны в соответствии с системно-органной классификацией: 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 (гингивальное, геморроидальное, ректальное кровотечения); со стороны почек и мочевыводящих путей (гематурия); со стороны сосудов (экхимозы).

Аллергические реакции

Имеются сообщения о развитии аллергических реакций/реакций гиперчувствительности. Сообщается в возможной перекрестной реакции 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, в анамнезе которых отмечались тяжелые формы сыпи при приеме талидомида.

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 собой, главным образом, базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Случаи ОМЛ наблюдались в клинических исследованиях впервые диагностированной ММ у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом или сразу же после высокой дозы мелфалана и ТГСК (см. «Особые указания»). ОМЛ не наблюдался в клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона при сравнении с талидомидом в комбинации с мелфаланом и преднизолоном.

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»).

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, 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 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 ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном.

Пероральные контрацептивы: не проводилось исследования лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами. Леналидомид не является индуктором ферментов системы цитохрома. 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 том числе, 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/дн увеличивало плазменную экспозицию дигоксина (0,5 мг, однократно) на 14 % с ДИ (Доверительным Интервалом) 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/дн) не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику леналидомида при его многократном приеме в дозе 25 мг/дн.

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 дн), 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 Ревлимид необходимо начинать и 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 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*
- 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 наличия репродуктивного потенциала.

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

женщина

- **должна знать** о вероятном тератогенном действии препарата Ревлимид **на плод**

- **должна понимать** необходимость **непрерывного** использования эффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время лечения и 4 недель после окончания лечения

- даже в случае аменореи должна следовать рекомендации использовать эффективную контрацепцию

- 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 беременность

- должна понимать необходимость неотложного начала лечения леналидомидом сразу же после получения отрицательных результатов теста на беременность

- должна осознавать необходимость проведения теста и выполнять тест на беременность каждые 4 недели за исключением пациенток, у которых выполнена стерилизация путем перевязки маточных труб

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

Применение у мужчин:

Данные изучения фармакокинетики леналидомида у мужчин-добровольцев свидетельствуют о том, что в ходе лечения леналидомид может содержаться в предельно низких концентрациях в семенной жидкости пациентов 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 у особых групп пациентов (у пациентов с нарушениями функции почек), для всех мужчин, принимающих леналидомид, должны быть соблюдены следующие условия:

мужчина

- должен понимать возможный риск тератогенного действия препарата Ревлимид при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным репродуктивным потенциалом

- должен понимать необходимость использования презервативов (даже после перенесенной вазэктомии) при сексуальном контакте с беременной женщиной или женщиной с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующей надежные

методы контрацепции, в период лечения, и в течение 1 недели после приостановки и/или завершения лечения

- должен понимать, что, если его партнерша забеременела во время его лечения или вскоре после прекращения терапии препаратом Ревлимид, он должен незамедлительно проинформировать об этом своего лечащего врача, а его партнерше рекомендуется обратиться за обследованием и консультацией к врачу-тератологу.

Врач, назначающий лечение препаратом Ревлимид женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, должен

- убедиться 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 репродуктивным потенциалом должны использовать один из высокоэффективных методов контрацепции в течение 4 недель до начала лечения, во время терапии и в течение 4 недель после окончания терапии препаратом Ревлимид, даже во время перерывов в лечении. Исключение составляют пациентки, которые на протяжении всего указанного срока воздерживаются от гетеросексуальных 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 эффективным методам контрацепции:

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

Прием комбинированных пероральных контрацептивов не показан пациенткам с ММ в связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений на фоне комбинированной терапии леналидомидом. Для эффективной контрацепции этим пациенткам 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, а также повышенным риском нерегулярных кровянистых выделений из половых путей.

Использование внутриматочных систем, выделяющих медь, как правило, не рекомендуется в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений в момент имплантации и повышенной кровопотери во время менструации, которая может усилить выраженность нейтропении или тромбоцитопении у пациентки.

Тест на беременность (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) должен выполняться в присутствии врача для всех женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, **включая** и тех, кто полностью и непрерывно воздерживается от гетеросексуальных отношений. После того, как пациентки используют эффективный метод контрацепции в течение 4 или более недель, тест выполняется в день назначения лечения или за 3 дня до визита к лечащему врачу, а затем каждые 4 недели, в том числе в течение 4 недель по завершении лечения, за исключением пациенток с подтвержденной стерилизацией путем перевязки маточных труб. Результаты теста должны подтвердить отсутствие беременности у пациентки на момент начала терапии.

Мужчина-пациент должен пользоваться презервативами в течение всего курса лечения, во время перерыва в лечении и в течение 1 недели после прекращения лечения, если его сексуальный партнер – беременная женщина или женщина с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующая высокоэффективные методы контрацепции (даже если мужчина перенес вазэктомию).

Дополнительные меры предосторожности

Пациенты не должны передавать Ревлимид другим лицам. Неиспользованный препарат рекомендуется возвратить в медицинское учреждение по окончании лечения.

Пациенту не разрешается быть донором крови или спермы на протяжении всего лечения препаратом Ревлимид и в течение 1 недели после его окончания.

Обучающие материалы, ограничения в назначении и выдаче препарата

Чтобы помочь пациентам предотвратить воздействие леналидомида на плод, владелец регистрационного удостоверения предоставит медицинскому персоналу обучающие материалы, чтобы обосновать предостережения в отношении тератогенности леналидомида, рекомендовать контрацепцию перед началом терапии и разъяснить необходимость проведения тестов на беременность. Врач должен проинформировать пациентов мужского и женского пола о риске развития тератогенного эффекта леналидомида и строгих мерах по предупреждению беременности в соответствии с Программой предохранения от беременности. Врач должен обеспечить пациента обучающей брошюрой и карточкой пациента, а также иными эквивалентными инструкциями в соответствии с государственной системой карт пациентов. В идеале, тест на беременность, назначение лечения и выдача препарата должны происходить в один и тот же день. Выдача леналидомида женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом должна происходить не позднее 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, принимавших леналидомид, в частности, у лиц, имевших факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и в течение первых 12 месяцев комбинированного применения с дексаметазоном. В случае наличия факторов риска, включая, в первую очередь, тромбозы в анамнезе, необходимо контролировать состояние пациентов, а также предпринимать действия, направленные на возможное снижение воздействия факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемии).

Венозная и артериальная тромбоэмболия

На фоне комбинированной терапии препаратами Ревлимид и дексаметазон 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 ММ. Венозная тромбоэмболия реже наблюдалась при приеме леналидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном при впервые диагностированной ММ и при монотерапии миелодиспластического синдрома (см. «Взаимодействие с другими лекарственными

препаратами» и «Побочное действие»). Таким образом, необходимо наблюдать за пациентами, имеющими факторы риска тромбоэмболий, в том числе и тромбозы в анамнезе. Следует предпринимать меры по возможному снижению воздействия таких факторов риска как курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. Прогностическое значение также 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 ММ, принимающим леналидомид вместе с дексаметазоном. Концентрация гемоглобина выше 120 г/л предполагает прекращение терапии эритропоэтином.

Врачи и пациенты должны внимательно отслеживать 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 пациентам, имеющим дополнительные факторы риска, рекомендуется назначать низкомолекулярные гепарины или варфарин. Решение о применении противотромботической терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска.

Если у пациента появились симптомы тромбоэмболии, 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 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 любом повышении температуры. Следует с осторожностью назначать леналидомид с другими миелодепрессивными препаратами.

Пациентам и врачам рекомендуется отслеживать признаки и симптомы кровотечения, включая петехии и носовые кровотечения, особенно в случаях, когда одновременно применяемые лекарственные препараты способны повышать склонность к кровотечениям (см. «Побочное действие, Геморрагические осложнения»).

- *Впервые диагностированная ММ у пациентов, получающих леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона*

Нейтропения 4 степени реже наблюдалась у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона, чем в группе сравнения (8,5 % при непрерывном лечении или лечении в течение 18 четырехнедельных циклов, группа леналидомид/дексаметазон, по сравнению с 15 % в группе, принимающей мелфалан/преднизолон/талидомид (МПТ), см. «Побочное действие»). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени встречались с одинаковой частотой в группе леналидомид/дексаметазон и в группе сравнения (0,6 % у пациентов, получавших леналидомид/дексаметазон по сравнению с 0,7 % в группе, получавшей МПТ, см. «Побочное действие»). Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать о фебрильных эпизодах, может потребоваться снижение дозы (см. «Способ применения и дозы»).

Тромбоцитопения 3 или 4 степени наблюдалась в меньшей степени в группе леналидомид/дексаметазон, чем в группе сравнения (8,1% против 11,1%, соответственно).

- *Впервые диагностированная ММ у пациентов, получающих леналидомид в сочетании с мелфаланом и преднизолоном*

Применение леналидомида с мелфаланом и преднизолоном в клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированной ММ сопровождалось более высокой частотой нейтропении 4 степени. Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени наблюдались редко.

Применение комбинации леналидомида с мелфаланом и преднизолоном у пациентов с ММ сопровождалось более высокой частотой тромбоцитопении 3 и 4 степени.

- *ММ у пациентов, получивших, как минимум, одну линию терапии*

Риск развития нейтропении 4 степени тяжести у пациентов с ММ при одновременном назначении препаратов Ревлимид и дексаметазон очень высок (5,1 % в группе пациентов, получавших Ревлимид/дексаметазон, относительно 0,6 % в группе пациентов, получавших плацебо/дексаметазон). Эпизоды фебрильной нейтропении 4 степени тяжести

регистрируются нечасто (0,6 % в группе пациентов, получавших Ревлимид/дексаметазон, относительно 0,0 % в группе пациентов, получавших плацебо/дексаметазон). Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать о фебрильных эпизодах, может потребоваться снижение дозы (см. «Способ применения и дозы»). При развитии нейтропении следует рассмотреть целесообразность назначения пациенту фактора роста. Высокая частота развития тромбоцитопении 3 и 4 степени тяжести отмечается у больных ММ при одновременном назначении препарата Ревлимид и дексаметазона (9,9 % и 1,4 %, соответственно, на фоне лечения препаратами Ревлимид/дексаметазон, относительно 2,3 % и 0,0 % - на фоне лечения плацебо/дексаметазон).

Инфекция с нейтропенией или без таковой

Пациенты с ММ подвержены развитию инфекций, включая пневмонию. Более высокий уровень инфицирования наблюдался при приеме леналидомида в комбинации с дексаметазоном, а не с МПТ. Инфекции ≥ 3 степени тяжести развивались в условиях нейтропении менее чем у одной трети пациентов. За пациентами с известными факторами риска инфицирования необходимо тщательно наблюдать. Всем пациентам рекомендуется незамедлительно обратиться к врачу при первых признаках инфекции (например, кашель, лихорадка и т. д.), что позволяет при раннем лечении снизить степень тяжести.

Почечная недостаточность

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

Периферическая нейропатия

Молекула леналидомида структурно схожа с молекулой талидомида, который известен своей способностью вызывать тяжелую периферическую нейропатию. Тем не менее, не отмечено повышенной частоты развития периферической нейропатии на фоне длительного применения леналидомида при лечении впервые диагностированной ММ.

Синдром лизиса опухоли

В связи с выраженной антинеопластической активностью леналидомида возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у пациентов, имеющих большую

опухолевую массу. За этими пациентами должно быть организовано тщательное наблюдение с принятием соответствующих профилактических мер.

Аллергические реакции

Имеются сообщения о случаях аллергических реакций/реакций повышенной чувствительности у пациентов, принимающих леналидомид (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 развития 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 впервые диагностированной ММ, которым не была показана ТГСК, получавших леналидомид в комбинации с мелфаланом и преднизолоном до прогрессирования (1,75 на 100 человеко-лет), наблюдалось увеличение заболеваемости гематологическими ПОДЛ (острый миелолейкоз, миелодиспластический синдром) в 4,9 раза по сравнению с мелфаланом 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 МПТ (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 МПТ (1,19 на 100 человеко-лет).

В клинических исследованиях у пациентов с впервые диагностированной ММ, которым была показана ТГСК, увеличение заболеваемости гематологическими ПОДЛ наблюдалось у тех пациентов, которые получили леналидомид сразу после высокой дозы мелфалана и аутологичной ТГСК, по сравнению с пациентами, получившими плацебо (1,27 – 1,56 по сравнению с 0,46 – 0,53 на 100 человеко-лет, соответственно). Случаи В-клеточных злокачественных новообразований (включая лимфому Ходжкина), наблюдаемые в клинических исследованиях, встречались у пациентов, получавших леналидомид в период после ТГСК.

Риск развития гематологических ПОДЛ следует учитывать перед назначением препарата Ревлимид как в комбинации с мелфаланом, так и после применения высокой дозы мелфалана и 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.

Нарушения со стороны печени

Печеночная недостаточность, включая случаи с фатальным исходом, была зарегистрирована у пациентов, получавших леналидомид в рамках комбинированной терапии: 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 функциональные отклонения 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 в плазме крови концентраций, которые могут повысить риск развития гематологических НЛР 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.

Пациенты с впервые диагностированной ММ

У пациентов в возрасте старше 75 лет, с III стадией согласно международной системе стадирования (ISS), с суммой баллов по шкале ECOG ≤2 или КК<60 мл/мин, наблюдался более высокий уровень непереносимости (НЛР 3 или 4 степени, серьезные НЛР, прекращение лечения) при приеме леналидомида в комбинации. Перед назначением леналидомида в комбинации с другими препаратами нужно тщательно оценить переносимость этой терапии у пожилых пациентов с учетом возраста, III стадии ISS, ECOG ≤2 или КК<60 мл/мин (см. «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Катаракта

С более высокой частотой катаракта отмечалась у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, особенно при длительной терапии. Рекомендуется регулярный контроль зрения.

Неиспользованные капсулы

Пациентов следует предупредить, чтобы они никогда не передавали свой лекарственный препарат другим пациентам, а в конце курса терапии вернули неиспользованные капсулы лечащему врачу.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Некоторые побочные эффекты препарата Ревлимид, такие как головокружение, слабость, сонливость и неясное зрение, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг.

По 7 капсул в контурной ячейковой упаковке (блистере) [ламинированная пленка (ПВХ / Aclar®) / фольга алюминиевая].

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после даты истечения срока годности, указанной на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария / Celgene International Sarl., Switzerland

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария/ Rout de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария / Celgene International Sarl., Switzerland

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария/ Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Switzerland

Пенн Фармасьютикалз Сервисес Лтд., Соединенное Королевство / Penn Pharmaceutical Services Ltd, the United Kingdom

Тафарнаубач Индастриал Эстейт, Тредегар, Гвент, NP22 3AA, Соединенное Королевство / Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, United Kingdom

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария / Celgene International Sarl., Switzerland

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария/ Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Switzerland

При упаковке препарата на ОАО "Фармстандарт-Лексредства":

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария / Celgene International Sarl., Switzerland

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария/ Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Switzerland

Пенн Фармасьютикалз Сервисес Лтд., Соединенное Королевство / Penn Pharmaceutical Services Ltd, the United Kingdom

Тафарнаубач Индастриал Эстейт, Тредегар, Гвент, NP22 3AA, Соединенное Королевство / Tafarnaubach Industrial Estate, Tredegar, Gwent, NP22 3AA, United Kingdom

УПАКОВЩИК И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ОАО "Фармстандарт-Лексредства"

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18,

тел./факс: (4712) 34-03-13

www.pharmstd.ru

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу:

Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн», Россия

125047, г. Москва, ул.1-ая Тверская - Ямская, д. 21

Телефон: (495) 777 65 55

Факс: (495) 213 09 39

Глава представительства
«Селджен Интернэшнл Холдингз
Корпорэйшн», США



В.В. Феркович