**Леналидомид**

**Информация для работников здравоохранения**

**Брошюра**

ВВЕДЕНИЕ

В данной брошюре содержатся сведения, необходимые для назначения и отпуска препарата

Леналидомид, включая информацию о программе предупреждения беременности (ППБ).

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применения (ИМП). Последняя версия утвержденной ИМП представлена на сайте: www.grls.rosminzdrav.ru.

В России препарат Леналидомид одобрен по следующим показаниям:

* Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые

диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных

гемопоэтических стволовых клеток.

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

миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии.

* Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развившейся на

фоне миелодиспластических синдромов низкой или промежуточной -1 группы риска,

ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствие других цитогенетических нарушений.

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

**РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

**Впервые диагностированная множественная миелома**

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

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг один раз в день внутрь непрерывно (с 1 по 28 день повторных 28-дневных циклов) до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости.

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

Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

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

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 25 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона составляет 40 мг один раз в день внутрь в 1, 8, 15 и 22 дни повторных 28-дневных циклов. Пациенты могут продолжать терапию леналидомидом и дексаметазоном до прогрессирования заболевания или появления признаков непереносимости. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

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

Рекомендуемая начальная доза леналидомида составляет 10 мг в день, внутрь с 1 по21 дни повторных 28-дневных циклов (общей численностью до 9 циклов), а мелфалана — 0,18 мг/кг и преднизолона — 2 мг/кг внутрь в 1-4 дни повторных 28-дневных циклов. Пациентам, которые завершили 9 полных циклов или не могут получать комбинированную терапию из-за непереносимости, назначают монотерапию леналидомидом: 10 мг один раз в день внутрь с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания. Пошаговое снижение дозы описано в ИМП.

**Множественная миелома у пациентов, получавших как минимум одну линию терапии**

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

**Миелодиспластические синдромы**

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

**Лимфома из клеток мантийной зоны**

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

**РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ ЛЕНАЛИДОМИДА**

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

**Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли**

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли (TFR) часто наблюдается у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, которые получают лечение леналидомидом.

К пациентам с повышенным риском развития TFR относятся больные с тяжелым течением онкологического заболевания до начала терапии. Таким пациентам леналидомид следует назначать с осторожностью. Такие пациенты требуют постоянного контроля, особенно в течение первого цикла или при повышении дозы, также необходимо принять соответствующие меры предосторожности.

У пациентов с ТFR 1 или 2 степени решение о прерывании лечения леналидомидом или уменьшении его дозы остается на усмотрение врача.

У пациентов с TFR 3 или 4 степени терапию леналидомидом следует приостановить до тех пор, пока выраженность TFR не снизится до <1 степени. Симптоматическая терапия TFR проводится согласно рекомендациям по лечению TFR 1 и 2 степени.

**Первичные злокачественные опухоли другой локализации**

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 человеко-лет) по сравнению с контрольной группой (1,38 на 100 человеко-лет). Неинвазивные ПОДЛ включали базалиому и плоскоклеточный рак кожи. Большая часть инвазивных ПОДЛ относилась к солидным опухолям.

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

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

Увеличение заболеваемости солидными ПОДЛ в 1,3 раза зарегистрировано у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования или в течение 18 месяцев (1,58 на 100 человеко-лет) по сравнению с приемом МРТ (1,19 на 100 человеко-лет). Повышенный риск развития гематологических ПОДЛ на фоне приема леналидомида актуален также и для пациентов с ВДММ после трансплантации стволовых клеток. Хотя этот риск еще не полностью охарактеризован, его нужно иметь в виду, принимая решение о назначении препарата Леналидомид данной группе пациентов.

Повышенный риск возникновения вторых первичных злокачественных опухолей также наблюдается в случае ВВММ после трансплантации стволовых клеток. Хотя этот риск еще не вполне определен, его следует учитывать при рассмотрении возможности использовать и использовании препарата Леналидомид в таких условиях.

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

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

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

*Кариотип*

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

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

*Опухолевый протеин Р53 (ТР53)*

Мутация ТР53 возникает у 20-25% пациентов с МДС5q с низким риском и сопряжена с высоким риском прогрессирования до ОМЛ. Прогнозируемая частота прогрессирования до ОМЛ в течение 2 лет составляет 27,5% у пациентов с положительным результатом ИГХ-р53 (1% уровень отсечки сильного ядерного окрашивания с использованием иммуногистохимической оценки белка р53 в качестве заменителя мутационного статуса ТР53) и 3,6% у пациентов с отрицательным результатом ИГХ-р53 (р = 0,0038).

*Прогрессирование до других злокачественных опухолей при ЛМК*

У пациентов с ЛМК существует потенциальный риск развития ОМЛ, В-клеточных опухолей и немеланомного рака кожи.

**ПРОГРАММА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

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

**НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕНАЛИДОМИДА**

**Женщины, способные к деторождению**

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

**Все остальные пациенты**

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

**Женщины**

Следует определить детородный потенциал женщины.

* Женщина-пациент или женщина, сексуальный партнер мужчины-пациента, НЕ считаются способными к деторождению при наличии хотя бы одного из следующих факторов:

- Возраст > 50 лет и физиологическая аменорея на протяжении > 1 года (аменорея вследствие противораковой терапии или в период грудного вскармливания не исключает наличия репродуктивного потенциала);

- ранняя недостаточность яичников, подтвержденная гинекологом;

- двусторонняя сальпингоофорэктомия или гистерэктомия в анамнезе;

- генотип ХY, синдром Тернера, агенезия матки.

Если вы не уверены, соответствует ли женщина указанным критериям, рекомендуем

направить пациента на консультацию гинеколога.

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

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

* они беременны;
* если они кормят грудью;
* женщина способна к зачатию ребенка, даже если она не планирует беременность,

в случае отсутствия выполнения всех условий программы предупреждения беременности.

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

* Женщины, способные к деторождению (даже при наличии аменореи), должны:
* использовать не менее одного эффективного способа контрацепции в течение не менее 4 недель до начала терапии, во время терапии, а также в течение не менее 4 недель после завершения терапии леналидомидом и даже в случае перерыва в приеме препарата либо
* соблюдать абсолютное непрерывное воздержание, подтверждаемое ежемесячно,
* иметь отрицательные результаты анализа на беременность, выполненного под наблюдением врача (минимальная чувствительность теста 25 мМЕ/мл), в течение не менее 4 недель после начала использования контрацепции и затем не менее одного раза каждые 4 недели в ходе лечения (включая перерывы в приеме препарата), и по меньшей мере через 4 недели после окончания лечения (за исключением случаев подтвержденной трубной стерилизации).

Данное требование распространяется и на способных к деторождению женщин, придерживающихся полного и постоянного воздержания от половой жизни.

* Пациентов следует предупредить о том, что они должны сообщать о приеме леналидомида врачу, назначающему контрацептивы.
* Пациентов следует предупредить о том, чтобы они сообщали вам о необходимости изменения метода контрацепции или ее прекращения, если такая необходимость возникнет.

Если пациентка не использует эффективный метод контрацепции, ее следует направить к врачу, специализирующемуся в области контрацепции, для получения соответствующих рекомендаций, которые позволят ей начать использование указанных методов.

К высокоэффективным методам контрацепции относятся:

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

В связи с повышенным риском тромбоэмболических осложнений прием комбинированных пероральных контрацептивов не показан пациенткам с ММ, принимающим леналидомид в составе комбинированной терапии, и в меньшей степени — пациенткам с ММ, МДС и ЛМК, которые получают монотерапию леналидомидом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Для эффективной контрацепции этим пациенткам рекомендуется использовать один из перечисленных выше методов. Повышенный риск развития ТЭ 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.

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

**Рекомендации для мужчин в рамках программы ППБ**

* С учетом возможного риска тератогенности леналидомида, следует избегать воздействия препарата на плод.
* Проинформируйте вашего пациента о том, какие эффективные методы контрацепции может использовать его партнерша.
* Леналидомид проникает в семенную жидкость человека. Поэтому все пациенты мужского пола должны пользоваться презервативом на всем протяжении лечения, в период перерыва в приеме препарата и в течение не менее 7 дней после окончания лечения, если их партнерша способна к деторождению, не пользуется методами контрацепции и даже если мужчина перенес вазэктомию.
* Пациенту следует разъяснить, что если его партнерша забеременеет в тот период, когда он принимает леналидомид или вскоре после прекращения терапии леналидомидом, он должен немедленно проинформировать своего лечащего врача. Партнерша такого пациента должна немедленно проинформировать своего врача. Ее следует направить к специалисту в области тератологии для обследования и получения рекомендаций.
* Пациенты не должны сдавать сперму в качестве донора во время лечения (включая периоды прерывания терапии), а также в течение по меньшей мере 7 дней после завершения приема леналидомида.

**Утилизация остатков препарата и особенности обращения с препаратом**

* Капсулы не следует открывать и измельчать. При попадании порошка леналидомида на кожу необходимо немедленно тщательно промыть кожу водой с мылом. При попадании леналидомида на слизистые оболочки тщательно промыть водой.
* Пациенты должны быть предупреждены о недопустимости передачи препарата леналидомид другому лицу и о необходимости возврата всех неиспользованных капсул своему фармацевту в конце курса лечения для безопасной утилизации препарата.

**Донорство крови**

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

**Требования в случае предполагаемой беременности**

* Прекратить лечение, если пациент — женщина.
* Направить пациентку к врачу, специализирующемуся в области тератологии или имеющему соответствующий опыт, для обследования и получения рекомендаций.
* Сообщить компании «Озон Медика» о таких случаях.

— В данный комплект документов включена «Форма выявления беременности».

— Компания «Озон Медика» хотела бы отслеживать все случаи подозреваемых беременностей у пациенток, принимавших препарат, и партнерш пациентов, принимавших препарат.

— Пожалуйста, свяжитесь с компанией «Озон Медика»:

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел. 8 (84862) 3-41-09; 2-90-03;

электронная почта: ozon@ozon-pharm.ru

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

**СООБЩЕНИЕ О СЛУЧАЯХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ**

Безопасное применение леналидомида является главным приоритетом. В рамках мониторинга безопасности компания «Озон Медика» собирает сведения о нежелательных реакциях, развившихся при лечении леналидомидом. Бланки сообщений о нежелательных реакциях включены в данный «Набор материалов для работника здравоохранения».

Пожалуйста, сообщите о нежелательных реакциях в компанию «Озон Медика» по адресу:

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел. 8 (84862) 3-41-09; 2-90-03;

электронная почта: ozon@ozon-pharm.ru

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

**Схема**

**Программа предупреждения беременности и Алгоритм категоризации пациентов**

