

# Рупсулимид® (леналидомид)

## Брошюра для работников здравоохранения

### **ВВЕДЕНИЕ**

В данной брошюре содержатся сведения, необходимые для назначения и отпуска препарата Рупсулимид®, включая информацию о программе предупреждения беременности (ППБ). Для получения дополнительной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (ИМП). Последняя версия утвержденной ИМП представлена на сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru). В России препарат Рупсулимид® одобрен по следующим показаниям: Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

**И**

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

**И**

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

**И**

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

**И**

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

### **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

**Впервые диагностированная множественная миелома**  
**Поддерживающая терапия Рупсулимидом® у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**

- Рекомендуемая начальная доза Рупсулимида® 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.

**Рупсулимид® в комбинации с дексаметазоном до прогрессирования заболевания у пациентов, которым не показана трансплантация**

- Рекомендуемая начальная доза Рупсулимида® 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.

**Рупсулимид® в комбинации с мелфаланом и преднизолоном с последующей поддерживающей терапией Рупсулимидом® у пациентов, которым не показана трансплантация костного мозга.**

- Рекомендуемая начальная доза Рупсулимидом® составляет 10 мг/дн внутрь с 1 по 21 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 Рупсулимидом® 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 Рупсулимидом® 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 Рупсулимидом® 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 РУПСУЛИМИДА® (леналидомидом)**

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

**Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли – синдром «вспышки 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 предосторожности.

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

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

#### *Опухолевый протеин P53 (TP53)*

Мутация TP53 возникает у 20-25% пациентов с МДС5q с низким риском и сопряжена с высоким риском прогрессирования до ОМЛ. Прогнозируемая частота прогрессирования до ОМЛ в течение 2 лет составляет 27,5% у пациентов с положительным результатом ИГХp53 (1% уровень отсечки сильного ядерного окрашивания с использованием иммуногистохимической оценки белка p53 в качестве заменителя мутационного статуса TP53) и 3,6% у пациентов с отрицательным результатом ИГХ-p53 ( $p = 0,0038$ ).

#### *Прогрессирование до других злокачественных опухолей при 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 эмбриональное 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 РУПСУЛИМИДА®**

### **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  $\geq 50$  лет и физиологическая аменорея на протяжении  $\geq 1$  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 ХУ, 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,

И

- 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. Укажите здесь имеющиеся тесты на беременность, применяемые в соответствии с местной клинической практикой.

- 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 тромбозомболических 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 ПШБ**

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

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

- 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 АО «БИОКАД» о таких случаях.
  - В данный комплект документов включена «Форма выявления беременности».
  - АО «БИОКАД» хотела бы отслеживать все случаи подозреваемых беременностей у пациенток, принимавших препарат, и партнерш пациентов, принимавших препарат.
  - Пожалуйста, свяжитесь с АО «БИОКАД» с использованием любого удобного. Вы можете сообщить о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственного препарата Ацеллбия®, любым удобным способом:
    - по электронной почте: [safety@biocad.ru](mailto:safety@biocad.ru)
    - по почте: 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи., 34-А
    - по факсу с пометкой «фармаконадзор»: 8-812-380-49-33 доб. 8639
    - по телефону: 8-812-380-49-33
    - заполнить онлайн форму на сайте <https://biocad.ru/farmakonadzor>

**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 приоритетом. В рамках продолжающегося мониторинга безопасности АО «БИОКАД» 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 АО «БИОКАД» по адресу:

- по факсу с пометкой «фармаконадзор»: 8-812-380-49-33 доб. 8639
- по телефону: 8-812-380-49-33
- по электронной почте: [safety@biocad.ru](mailto:safety@biocad.ru)

*Пожалуйста, следуйте страновым требованиям при информировании о случаях развития нежелательных явлений регуляторные органы Российской Федерации.*

#### **КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

Чтобы получить информацию или задать вопрос об управлении рисками в отношении



препаратов компании АО «БИОКАД», а также о Программе предупреждения беременности,  
обратитесь в отдел безопасности лекарственных средств:

*Отдел по безопасности лекарственных средств*

*Тел.: +8-812-380-49-33*

*Факс: +8-812-380-49-33 доб. 8639*

*Адрес электронной почты: [safety@biocad.ru](mailto:safety@biocad.ru)*

## Описание Программы предупреждения беременности и Алгоритм категоризации пациентов

