

LADEVINA® 5 / 10 / 15 / 25

LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg



CAPSULAS

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

COMPOSICION:

LADEVINA® 5

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5,0 mg
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio c.s.

LADEVINA® 10

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10,0 mg
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio c.s.

LADEVINA® 15

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15,0 mg
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio c.s.

LADEVINA® 25

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25,0 mg
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA: Inmunomodulador.

INDICACIONES TERAPEUTICAS: Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo e intermedio I vinculados a una anomalía citogenética de delección 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. En combinación con dexametasona esta indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). Las cápsulas de LADEVINA® deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 1,0 x 10⁹/l y/o si el recuento de plaquetas es < 75 x 10⁹/l o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es < 30 x 10⁹/l.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento: Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

· Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial 25 mg
Nivel de dosis 1 15 mg
Nivel de dosis 2 10 mg
Nivel de dosis 3 5 mg

· Recuento de plaquetas

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a < 30 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a < 30 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

· Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Pacientes pediátricos: LADEVINA® no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada: Según estudios publicados, no se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal. En pacientes con insuficiencia renal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

Función renal (CLCr) Ajustes de la dosis

Insuficiencia renal leve (CLCr ≥ 50 ml/min)	25 mg una vez al día (Dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLCr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLCr < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada diálisis

* La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado formalmente lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS:

Absorción: según estudios publicados. En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

Distribución: según estudios publicados. La unión *in vitro* de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 22,7% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29,2% en voluntarios sanos.

Metabolismo y excreción: según estudios publicados. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre los CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A. La mayor parte de lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o t_{1/2}). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4. Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La C_{max} fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a día 1 como a día 28. En los pacientes con mieloma múltiple, los valores de C_{max} y AUC aumentan proporcionalmente con la dosis después de administrar dosis únicas y múltiples. La exposición en los pacientes con mieloma múltiple es ligeramente más alta, como muestran los valores de C_{max} y AUC, en comparación con los voluntarios sanos, puesto que la relación aclaramiento/biodisponibilidad de un fármaco (CL/F) en los pacientes con mieloma múltiple es menor (aproximadamente 200 ml/min) que la de voluntarios sanos (300 ml/min). Esto es coherente con la insuficiencia renal en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente una consecuencia de su edad (edad promedio de los pacientes 58 años, en comparación con 29 años de los voluntarios sanos) y de su enfermedad.

CONTRAINDICACIONES: Mujeres embarazadas. Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo. Hiperensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Advertencia sobre el embarazo: La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de la lenalidomida en los seres humanos.

En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación: Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooftorectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento: En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.

· Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida. En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratogénico esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación. El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:
- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

Anticoncepción: Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos. Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante.
 - Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel.
 - Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona.
 - Ligadura de trompas.
 - Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos.
 - Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (desogestrel).
- Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona. Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos. En general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no están recomendados, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

Pruebas de embarazo: En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mIU/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La lenalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

Lactancia: Se desconoce si lenalidomida se excreta a la leche humana. Por lo tanto, la lactancia materna debe suspenderse durante el tratamiento con lenalidomida.

Antes de iniciar el tratamiento: Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con lenalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento: Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Varones: Se desconoce si lenalidomida está presente en el semen. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción

