

Laboratorios ASPEN S.A. elabora sus productos bajo normas GMP vigentes, obteniendo productos de excelente calidad y exportándolos a más de 20 países en todo el mundo. Contamos con profesionales de larga trayectoria comprometidos con nuestra misión de desarrollar, producir y comercializar productos para mejorar la calidad de vida de la población.



INDICACIONES
Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan delecciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF α e IL 6) por los monocitos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.
El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

Administración.
Las cápsulas de Lenalidomida 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 (ver sección Advertencias y precauciones). 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
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 graves defectos congénitos de nacimiento que pueden poner en peligro la vida del niño. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, no puede descartarse un efecto teratogénico de lenalidomida. 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.
• Salpingooforectomía 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.

REACCIONES ADVERSAS
En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados en combinación con lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objeto de estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con placebo/dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (39,7%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con placebo/dexametasona (70,4%).
325 (92%) pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con placebo/dexametasona.

SOBREDOSIFICACIÓN
No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 50 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / (011) 4658-7777

PRESENTACIONES
LEDAMIN CAPSULAS 5, 10, 15, 25 mg envases con 21 cápsulas duras.

REFERENCIAS
1. The New England Journal of Medicine, November 22, 2007; vol. 357: 2123-2132. Lenalidomide plus dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. M. Dimopoulos et al.
2. The New England Journal of Medicine, November 22, 2007; vol. 357:2133-2142. Lenalidomide plus dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in North America. D. Weber et al.
3. The New England Journal of Medicine, October 5, 2006; vol. 355:1456-1465. Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5 q deletion. A. List et al.

Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43 C. P.: C1407HJC CABA - Bs. As. Argentina
Teléfono: (54 11) 4637-6367 // Fax: (54 11) 4611-3637
farmacovigilancia@aspen-lab.com - www.aspen-lab.com



Nuestro Valor es la Salud



demasia 0.5cm mas espacio en blanco
para pegar solapa

◆ DESCRIPCIÓN

Ledamin® es el compuesto principal de la clase de fármacos conocida como ImiDs`, medicamentos de marca originalmente desarrollados para brindar efectos inmunomoduladores y evitar los efectos colaterales asociados con la talidomida. Es además inductor de la apoptosis, inhibidor de la angiogénesis y antagonista del TNF-alfa, 50 – 2000 veces más potente que la talidomida.

Tiene por ende, múltiples efectos sobre las células mielomatosas y su microambiente:

- Interrupción del crecimiento y apoptosis inducida por una vía definida y activación intrínseca a través de la caspasa-8
- Altera la adhesión a las células estromales de la médula ósea.
- Inhibe la producción de citoquinas como la interleukina (IL)-6 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), en la médula ósea.
- Inhibe la angiogénesis.
- Estimula la inmunidad contra el mieloma de las células del timo (T) y la asesinas naturales (NK).

◆ INDICACIONES^{1, 2, 3}

- Pacientes con mieloma múltiple que recibieron por lo menos un tratamiento previo y son recidivantes y resistentes (combinado con dexametasona)
- Pacientes con anemia dependiente de transfusión, debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 con delección 5q, con o sin anormalidades citogenéticas adicionales.

◆ FARMACODINAMIA

Ledamin® se absorbe rápidamente luego de la administración oral, sin evidencia de acumulación del fármaco luego de dosis múltiples, es conveniente tomarla con agua sin romper ni masticar la cápsula que debe mantenerse a temperaturas menores a 25° y respetando el horario de la toma. Dos tercios se eliminan en la orina sin producir cambios. Si transcurrieran 12 hs de olvido de la toma, es aconsejable saltar a la toma siguiente.

◆ POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Lenalidomida en combinación con Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que hayan recibido como mínimo otra terapia previa (la Dexametasona induce apoptosis en las células mielomatosas, a través de la vía de la caspasa-9 y la IL-6, bloquea los efectos apoptóticos de ésta droga. La lenalidomida a través de la vía alternativa de la caspasa-8 y el inhibición de la IL-6, intensifica los efectos).

Los ciclos tienen duración de 28 días:

- **Ledamin®**: comenzar con 25mg/día una vez al día con agua, durante los días 1-21 en ciclos repetidos cada 28 días.
- Dexametasona: comenzar con 40mg/día por vía oral los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días, durante los primeros cuatro ciclos. Luego a partir del quinto ciclo, sólo los días 1-4 cada 28 días.



◆ **IMPORTANTE INFORMACION SOBRE FARMACOVIGILANCIA** . . .

Para evitar exposición fetal, la lenalidomida, sólo está disponible bajo un programa de distribución restringido, denominado Plan de minimización de riesgos (PMR). Sólo aquellos prescriptores certificados en dicho programa podrán indicar la droga.

Los pacientes que requieran lenalidomida, deberán ser informados sobre el PMR y firmar el consentimiento informado. Cualquier información acerca del PMR o de los formularios puede ser solicitada a los APM o a la dirección de correo correspondiente.

A continuación se detallan los criterios para indicar la lenalidomida en mujeres con capacidad de gestación, los métodos anticonceptivos adecuados y las precauciones en los hombres frente a situaciones especiales:

CRITERIOS PARA DEFINIR INCAPACIDAD DE GESTACION:

- Edad > 50 años y con amenorrea natural durante > 1 año (descartar amenorrea post. quimioterapia).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, Síndrome de Turner, agenesia uterina.

CRITERIOS PARA INICIO DE TRATAMIENTO EN MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACION:

- Test de embarazo engativo que garantice que la paciente no esta embarazada cuando inicia el tratamiento con lenalidomida, realizado durante la consulta o en los 3 días anteriores a la visita al médico prescriptor.
- La paciente debe estar utilizando un método anticonceptivo eficaz durante 4 semanas previas como mínimo, al comienzo del tratamiento.

CRITERIOS PARA SEGUIMIENTO Y FINALIZACION DEL TRATAMIENTO EN MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACION:

- Realizar cada 4 semanas un test de embarazo bajo control médico y repetirlo 4 semanas después de finalizado el tratamiento, a excepción de que se haya ligado las trompas y su eficacia haya sido comprobada.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS ADECUADOS:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistema *depot* de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados (cuya eficacia debe confirmarse con 2 análisis de semen negativos)
- No se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados, por el alto riesgo de TVP/TEP asociado con Lenalidomida+Dexametasona

PRECAUCIONES EN LOS VARONES:

- Todos los varones deben usar preservativos, si su pareja tiene capacidad de gestación, durante todo el tratamiento y en los períodos de descanso de la droga y hasta 1 semana posterior a la finalización del tratamiento con Lenalidomida.

OTRAS PRECAUCIONES

- Los pacientes que toman Lenalidomida no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento ni 1 semana después de la finalización del mismo.

La dosis se continúa o modifica acorde a parámetros clínicos y de laboratorio, debiendo monitorearse el conteo de células sanguíneas semanalmente durante las primeras 8 semanas, luego realizarlo en forma mensual. Es posible que se requiera la interrupción o reducción de la dosis y que los pacientes puedan necesitar soporte transfusional y/o factores de crecimiento.

En SMD 5q- junto con Dexametasona, está indicada en pacientes con anemia dependiente de tranfusiones debido a síndrome mielodisplásico de bajo riesgo o intermedio-1, asociado a 5q-, con o sin otras anormalidades citogenéticas.

Los ciclos tienen duración de 28 días:

Ledamin®: comenzar con 10/mg día una vez al día con agua durante los días 1-21 en ciclos repetidos cada 28 días.

La dosis se continua o modifica acorde a parámetros clínicos y de laboratorio, debiendo monitorearse el conteo de células sanguíneas semanalmente, durante las primeras 8 semanas, luego realizarlo en forma mensual. Es posible que se requiera la interrupción o reducción de la dosis y que los pacientes puedan necesitar soporte transfusional y/o factores de crecimiento.

◆ **AJUSTE DE DOSIS** . . .

EN LA INSUFICIENCIA RENAL		
CATEGORIA	FUNCION RENAL	DOSIS DE LENALIDOMIDA
DR moderada	CLcr >30ml/min a <60ml/min	10 mg cada 24 hs
DR severa	CLcr <30mil/min (que no requiere diálisis)	15mg cada 48 hs
Enfermedad renal terminal	CLcr <30mil/min (que requiere diálisis)	5mg/día; en los días de diálisis se deberá administrar la dosis después de la diálisis.
-DR indica disfunción renal -CLcr depuración de creatinina de Cockcroft-Gault		

EN MIELOMA MULTIPLE	
CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a <30.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida seguir un CSC semanal
Regresan a >30.000/mcl	Reiniciar Lenalidomida en 15mg/día
Para cada caída posterior < 30.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >30.000/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5mg/día
CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a <1.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida, seguir un CSC semanal
Regresan a >1.000/mcl y la neutropenia es la única toxicidad	Reanudar Lenalidomida en 25mg/día
Regresan a >1000/mcl y hay otra toxicidad	Reanudar Lenalidomida en 15mg/día
Para cada caída posterior debajo de <1000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >1000/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5mg/día
-CSC conteo sanguíneo completo	



EN SINDROME MIELODISPLASICO 5q-	
<i>Si se manifiesta trombocitopenia dentro de las 4 semanas de inicio del tratamiento con 10 mg/día:</i>	
<i>Siendo el basal de plaquetas > 100.000/mcl</i>	
CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a <50.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regrean a >50.000/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
<i>Siendo el basal de plaquetas < 100.000/mcl</i>	
CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen al 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Si el basal es >60.000/mcl y regresa a >50.000/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
Si el basal es <60.000/mcl y regresa a >30.000/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
<i>Si se manifiesta trombocitopenia después de 4 semanas de inicio del tratamiento con 10mg/día:</i>	
CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
<30.000/mcl ó <50.000/mcl con transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >30.000/mcl (sin falla en la hemostasia)	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
<i>Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg/día:</i>	
CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
<30.000/mcl ó <50.000/mcl con transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >30.000/mcl (sin falla en la hemostasia)	Reanudar Lenalidomida en 5mg cada 48hs
<i>Si se manifiesta neutropenia dentro de las 4 semanas de inicio del tratamiento con 10mg/día:</i>	
<i>Siendo el basal de neutrófilos > 1.000/mcl</i>	
CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a <750/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >1000/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
<i>Siendo el basal de neutrófilos < 1.000/mcl</i>	
CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a <500/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >500/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
<i>Si se manifiesta neutropenia después de 4 semanas de inicio del tratamiento con 10mg/día:</i>	
CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
<500/mcl por <7días ó <500/mcl asociado con fiebre	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a > 500/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg/día
<i>Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5mg/día:</i>	
CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
<500/mcl por >7días ó <500/mcl asociado con fiebre	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a >500/mcl	Reanudar Lenalidomida en 5mg cada 48hs

◆ **CONTRAINDICACIONES** . . .

- Hipersensibilidad conocida a la Lenalidomida
- Mujeres embarazadas
- Mujeres con capacidad de gestación, que no cumplan con el programa de prevención de embarazo
- Intolerancia a la lactosa
- Sarpullido grado 4, asociado al uso de Talidomida

◆ **EFFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES**
(por orden de frecuencia, grado 3 o mayor) . . .

- Neutropenia
- TVP/TEP (Asociando lenalidomida con dexametasona, la administración de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP, aumentan el riesgo trombótico, para dichos pacientes es recomendable el uso profi-láctico de HBPM, dicumarínicos o AAS)
- Trombocitopenia
- Anemia
- Neumonía
- Hiperglucemia
- Fatiga
- Debilidad muscular
- Hipocalcemia
- Astenia

◆ **PRECAUCIONES** . . .

Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

◆ **RESPUESTAS** . . .

LENALIDOMIDA EN MIELOMA MULTIPLE:

La tasa de respuesta global de los pacientes tratados con Lenalidomida+Dexametasona en pacientes recaídos/refractarios al menos un tratamiento fue de 61% en comparación con el grupo placebo+Dexametasona la cual fue del 19,9%.
La media de sobrevida global fue significativamente mayor para los pacientes tratados con Lenalidomida+Dexametasona (29,6 meses) comparado con los que recibieron placebo+Dexametasona (20,2 meses).
La media de tiempo a la progresión, fue mayor en los pacientes tratados con Lenalidomida+Dexametasona incluso los que recibieron tratamiento previo con Talidomida o Bortezomib.
La media de tiempo a la progresión, fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron Lenalidomida+Dexametasona (11,1 meses) vs. placebo+Dexametasona (4,7 meses).
Lenalidomida tiene menos efectos adversos que la Talidomida y el Bortezomib.

LENALIDOMIDA EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO 5q-:

La tasa de respuesta tranfusional, fue del 76%.
La media de tiempo para ser independiente a las transfusiones fue de 4,6 semanas.
Las respuestas citogenéticas en el SMD 5q- con dosis de 10mg/día fue de 77%.

◆ **PRESENTACIÓN** . . .

5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg 
Conteniendo 21 cápsulas duras

