

Guía Introductora para médicos

INTRODUCCIÓN

LENALIDOMIDA es un fármaco inmunomodulador.

LENALIDOMIDA en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos un tratamiento para esta enfermedad.

LENALIDOMIDA está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia-transfusión dependiente por presentar síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio 1; asociado a anormalidad citogenética con delección 5q con o sin otras anormalidades adicionales.

LENALIDOMIDA está relacionado estructuralmente con Talidomida, un compuesto con conocidos **efectos teratogénicos** en el ser humano, que causa defectos de **nacimiento severos y amenazantes para la vida**. No se puede descartar que **Lenalidomida** produzca efectos teratogénicos si se administra durante el embarazo. Por consiguiente, **Lenalidomida está contraindicado en el embarazo y en las mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan los requisitos del programa de prevención de embarazo (PPE), descritos en este apéndice.**

Se debe advertir **a todos los varones y a todas las mujeres con capacidad de gestación** de la necesidad de evitar el embarazo.

Los pacientes deben ser capaces de cumplir los requisitos para el uso seguro de **Lenalidomida**.

Se les debe informar sobre el consentimiento informado y entregar el formulario correspondiente con la antelación suficiente para que se lo puedan llevar a casa, leerlo con cuidado, pensarlo, comentarlo con sus familiares o consultar cualquier duda que les pueda surgir antes de obtener su firma.

Se debe proporcionar a los pacientes el folleto informativo y la tarjeta del paciente correspondiente.

Recomendaciones de seguridad aplicables a todos los pacientes

1. MIELOSUPRESIÓN

La **neutropenia** y la **trombocitopenia** son las principales toxicidades limitantes de la dosis.

Los pacientes con mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas durante las primeras 12 semanas, y luego mensualmente de ahí en adelante.

El tratamiento con **Lenalidomida no se debe iniciar** si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$, o en el caso de que haya infiltración de células plasmáticas en la médula ósea, y el recuento de plaquetas sea $<30 \times 10^9/l$.

Ajuste de la dosis recomendados durante y al reiniciar el tratamiento

Se recomienda realizar ajustes de la dosis, de acuerdo con las pautas que se resumen a continuación, para el manejo de la neutropenia o la trombocitopenia de grado 3 ó 4 o de otras toxicidades de grado 3 ó 4 que se consideren relacionadas con el uso de **Lenalidomida**.

Ajuste de dosis en pacientes con mieloma múltiple

Recuentos plaquetarios Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<30.000/mcl$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida, seguir un CBC semanal.
Regresan a $\geq 30.000/mcl$	Reiniciar el tratamiento con 15 mg diarios de Lenalidomida.
Para cada caída posterior debajo de $<30.000/mcl$	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida.
Regresan a $\geq 30.000/mcl$	Reanudar con 5 mg menos de Lenalidomida que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Recuento de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a <1.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida, agregar G-CSF, seguir un CBC semanal.
Regresan a ≥ 1.000 /mcl y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar con 25 mg diarios de Lenalidomida.
Regresan a ≥ 1.000 /mcl y hay otra toxicidad	Reanudar con 15 mg diarios de Lenalidomida.
Para cada caída posterior debajo de <1.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida.
Regresan a ≥ 1.000 /mcl	Reanudar con 5 mg menos que la dosis anterior de Lenalidomida. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar la administración de factores de crecimiento para el tratamiento del paciente.

2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La combinación de **Lenalidomida y dexametasona** está asociada a un aumento del riesgo de **trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP)** en pacientes con mieloma múltiple.

La administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP son factores que pueden aumentar también el riesgo de trombosis en estos pacientes.

Se recomienda la **administración de medicaciones antitrombóticas**, tales como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, como medida profiláctica especialmente en los pacientes que presentan factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de aplicar medidas antitrombóticas profilácticas se debe adoptar **tras considerar minuciosamente los factores de riesgo subyacentes de cada paciente**.

3. AJUSTES DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Lenalidomida se excreta principalmente por vía renal, por consiguiente, se debe **tener precaución para seleccionar la dosis** y se recomienda monitorizar la función renal.

En los pacientes con **deterioro de la función renal**, se recomienda realizar los **ajustes de dosis** siguientes **al inicio** del tratamiento.

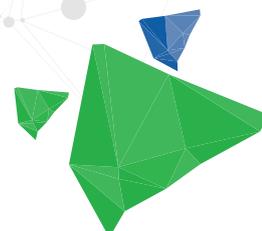
Ajuste de dosis		
Función renal (CLcr)	En mieloma múltiple	En SMD
Deterioro renal leve (CLcr > 50 ml/min)	25 mg, 1 vez al día (dosis completa)	10 mg, 1 vez al día (dosis completa)
Deterioro renal moderado (30 < CLcr < 50 ml/min)	10 mg, 1 vez al día*	5 mg, 1 vez al día
Deterioro renal severo (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg, en días alternos	5 mg, en días alternos
Enfermedad renal en estadio terminal (ERET) (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada sesión de diálisis	5 mg, 3 veces por semana después de cada sesión de diálisis

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

Ajuste de dosis en pacientes con síndrome mielodisplásico

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciado el tratamiento con 10 mg diarios	
Si recuento basal \geq 100.000/mcl	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<$ 50.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a \geq 50.000/mcl	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalidomida
Si recuento basal $<$ 100.000/mcl	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Si basal \geq 60.000/mcl y regresa a \geq 50.000/mcl	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalidomida
Si basal $<$ 60.000/mcl y regresa a \geq 30.000/mcl	Reanudar el tratamiento con 15 mg diarios de Lenalidomida
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$<$ 30.000/mcl ó $<$ 50.000/mcl y transfusiones plaquetarias	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Regresan \geq 30.000/mcl (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalidomida

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con una dosis de 5 mg diarios, deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:



Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
< 30.000/mcl ó < 50.000/mcl y transfusiones plaquetarias	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Regresan \geq 30.000/mcl (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar el tratamiento con 5 mg de Lenalidomida, día por medio.

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de neutrófilos (ANC)*	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios:	
Si ANC basal \geq 1.000/mcl	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 750/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a \geq 1.000/mcl	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalidomida
Si ANC basal < 1.000/mcl	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 500/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a \geq 500/mcl	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalidomida
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcl por \geq 7 días o < 500/mcl asociado con fiebre (\geq 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a \geq 500/mcl	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalidomida

*ACN. Recuento absoluto de neutrófilos.

Los pacientes que experimentan neutropenia con dosis de 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de las siguientes maneras:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
< 500/mcl por \geq 7 días o < 500/mcl asociado con fiebre (\geq 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con Lenalidomida
Regresan a \geq 500/mcl	Reanudar con 5 mg de Lenalidomida, día por medio

4. USO EN PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

No se han realizado estudios formales de Lenalidomida en pacientes con deterioro de la función hepática y **no hay recomendaciones específicas** en relación con la dosis.

5. DESTRUCCIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO

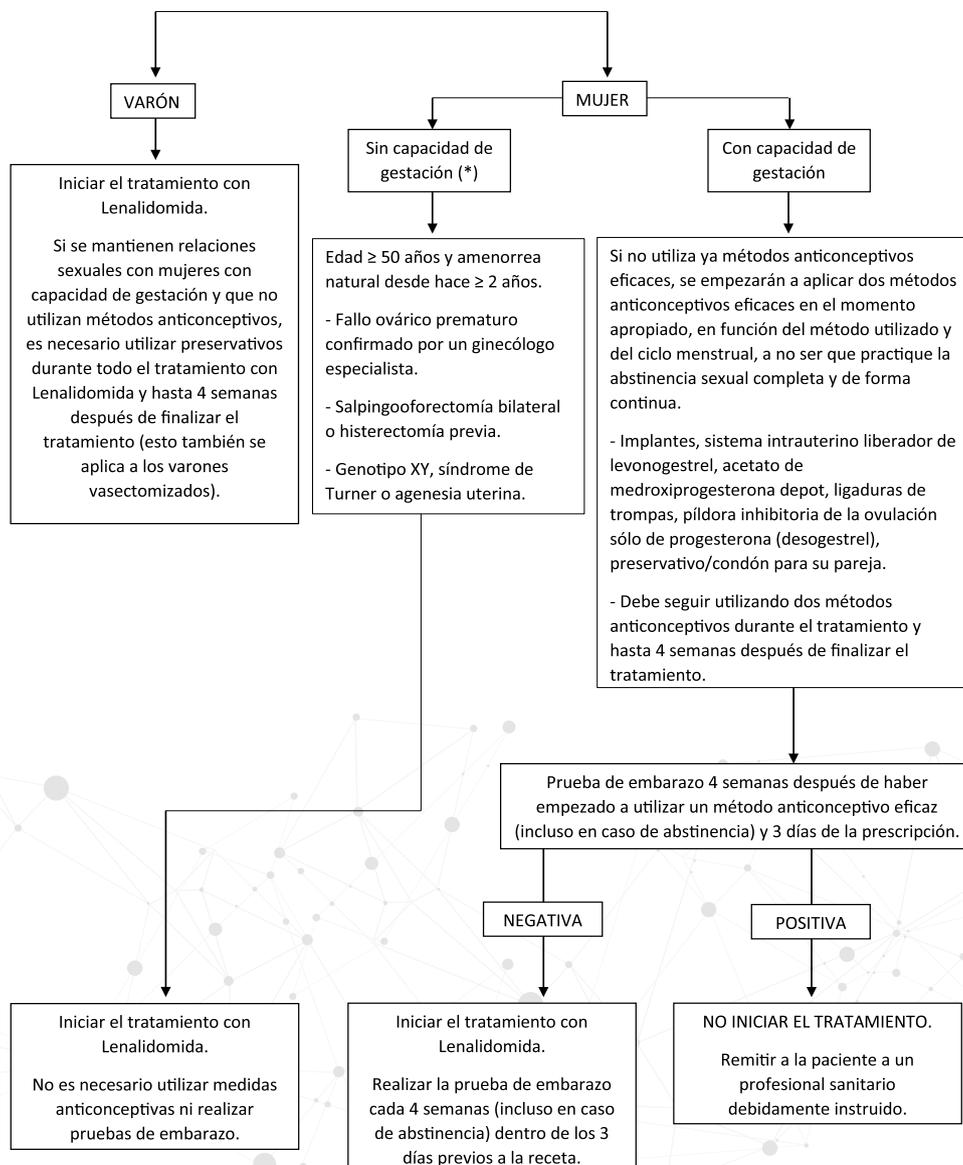
- Se debe advertir a los pacientes que no ofrezcan nunca **Lenalidomida a otra persona y que devuelvan todas las cápsulas no utilizadas** al final del tratamiento.

Programa de prevención de embarazo (PPE)

Lenalidomida está relacionado estructuralmente con Talidomida. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos en el ser humano. **No se puede descartar actualmente que Lenalidomida tenga efectos teratogénicos si se administra durante el embarazo.**

Por consiguiente, **Lenalidomida** está contraindicado durante el embarazo. También está contraindicado en las mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan todos los requisitos del programa de prevención de embarazo de **Lenalidomida**.

El programa de prevención de embarazo se representa en el siguiente algoritmo:
Evaluación de un paciente nuevo



(*) La capacidad de gestación debe ser determinada por especialista en ginecología.

Los criterios iniciales orientativos serían:

Se considera que una mujer no tiene capacidad de procreación si cumple cualquiera de los requisitos siguientes:

- Edad \geq 50 años y amenorrea natural desde hace \geq 2 años*.
- Fallo ovárico prematuro confirmado por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previa.
- Genotipo XV, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Se recomienda que remita a su paciente a un ginecólogo para que dé su opinión, en caso de que usted no esté seguro de que la paciente cumpla o no estos criterios.

*La amenorrea tras tratamiento anticanceroso no descarta la capacidad de gestación.

Recomendaciones de seguridad para las mujeres con capacidad de gestación

- Dado el riesgo teratogénico potencial de **Lenalidomida, se debe evitar la exposición al fármaco.**
- Las **mujeres con capacidad de gestación (aunque sean amenorreicas)** deben:
 - **Utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces** durante las **4 semanas previas al inicio del tratamiento, así como durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento con Lenalidomida**, e incluso en el caso de que se interrumpa el tratamiento.
 - O comprometerse a practicar la abstinencia sexual absoluta y de forma continua.
 - Y presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo (con una sensibilidad mínima de 50 mUI/ml), confirmado por un médico, que se realizará una vez que se haya determinado que utiliza un método anticonceptivo desde hace 4 semanas, así como cada 4 semanas durante el tratamiento y 4 semanas después de finalizar el tratamiento (a menos que se confirme que la paciente está esterilizada quirúrgicamente). La receta debe realizarse dentro de los tres días posteriores al test de embarazo negativo,
 - O confirmar que practica la abstinencia sexual absoluta y de forma continua todos los meses, mediante pruebas de embarazo.

Si se determina que la paciente no utiliza dos métodos anticonceptivos eficaces, se le remitirá a un profesional sanitario debidamente instruido para que le asesore sobre los métodos anticonceptivos, de manera que se puedan empezar a aplicar medidas anticonceptivas.

Los siguientes ejemplos se pueden considerar métodos anticonceptivos apropiados:

- Implantes.
- Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIL).
- Acetato de medroxiprogesterona depot.
- Ligaduras de trompas.
- Varón: uso de preservativo/condón (independientemente de que esté vasectomizado).
- Píldoras inhibitorias de la ovulación solo de progesterona (ejemplo desogestrel).

Debe advertir a su paciente que si queda embarazada mientras esté recibiendo Lenalidomida, debe interrumpir el tratamiento inmediatamente e informar rápidamente a su médico.

Recomendaciones de seguridad para los varones

Dado el riesgo teratogénico potencial de **Lenalidomida, se debe evitar la exposición fetal al fármaco.**

Se desconoce si Lenalidomida se excreta en el semen, por consiguiente, **todos los pacientes varones deben utilizar preservativos durante todo el tratamiento, así como durante los períodos de interrupción** y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación (aunque el paciente esté vasectomizado).

Los pacientes deben **abstenerse de donar semen** durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento con **Lenalidomida**.

Se debe advertir a los pacientes que si su pareja quedara embarazada mientras **él está tomando Lenalidomida o poco después de que haya finalizado el tratamiento**, deberá informar inmediatamente al médico que lo trata.

Requisitos en caso de embarazo

- Interrumpir el tratamiento inmediatamente.
- Remitir a la paciente a un médico especializado o experto en teratología, para que la evalúe y asesore.
- Notificar al Departamento Médico del Laboratorio todos estos casos:
 - El formulario de recogida de datos de embarazo adjunto en este dossier
 - Contactar con el Responsable de Farmacovigilancia del Laboratorio
 - Anmat Farmacovigilancia: Tel (011) 4340-0866.

Notificación de reacciones adversas

- El uso seguro de **Lenalidomida** es sumamente importante. Como parte de la monitorización de seguridad continua del laboratorio, la compañía desea conocer las reacciones adversas que se hayan producido durante el uso de **Lenalidomida**.
- Recuerde que debe notificar las sospechas de reacciones adversas de **Lenalidomida** directamente al Laboratorio y/o Servicio de Farmacovigilancia correspondiente a la Autoridad Sanitaria.

