

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras
PROSPECTO

LEDANE

(LENALIDOMIDA)
Cápsulas duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula dura de LEDANE de 5 mg contiene:

Lenalidomida	5.0 mg
Lactosa anhidra	299.0 mg
Celulosa microcristalina pH 102	191.0 mg
Croscarmelosa Sódica	25.0 mg
Estearato de magnesio	5.0 mg

Cada cápsula dura de LEDANE de 10 mg contiene:

Lenalidomida	10.0 mg
Lactosa anhidra	296.5 mg
Celulosa microcristalina pH 102	188.5 mg
Croscarmelosa Sódica	25.0 mg
Estearato de magnesio	5.0 mg

Cada cápsula dura de LEDANE de 15 mg contiene:

Lenalidomida	15.0 mg
Lactosa anhidra	294.0 mg
Celulosa microcristalina pH 102	186.0 mg
Croscarmelosa Sódica	25.0 mg
Estearato de magnesio	5.0 mg

Cada cápsula dura de LEDANE de 25 mg contiene:

Lenalidomida	25.0 mg
Lactosa anhidra	289.0 mg
Celulosa microcristalina pH 102	181.0 mg
Croscarmelosa Sódica	25.0 mg
Estearato de magnesio	5.0 mg

CODIGO ATC.L04AX04

. 1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Agente Inmunosupresor .

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

Esta indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debida a síndromes mielodisplasicos de riesgo bajo o intermedio 1-1a asociados con anomalía citogenética de delecion5q, con o sin otras anomalías citogenéticas adicionales.

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

. 2 Posología y forma 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.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$ o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $< 30 \times 10^9/l$.

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

· Recuento de plaquetas

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas Pauta recomendada Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ Interrumpir el tratamiento con lenalidomida. Vuelven a $30 \times 10^9/l$ Reanudar el tratamiento con lenalidomida. Con cada disminución posterior a Interrumpir el tratamiento con lenalidomida $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a $30 \times 10^9/l$ Reanudar el tratamiento con lenalidomida al

· Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

Neutropenia

Cuando los neutrófilos Pauta recomendada Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ Interrumpir el tratamiento con Vuelven a $0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la Reanudar el tratamiento con lenalidomida única toxicidad observada a la Dosis inicial una vez al día Vuelven a $0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras Reanudar el tratamiento con lenalidomida toxicidades hematológicas dependientes de la al Nivel de dosis 1 una vez al día dosis distintas a neutropenia Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Interrumpir el tratamiento con Vuelven a $0,5 \times 10^9/l$ Reanudar el tratamiento con lenalidomida

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

Pacientes pediátricos Lenalidomida 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 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 25 mg una vez al día (Dosis(CLcr 50 ml/min)Insuficiencia renal moderada 10 mg una vez al día*(30 CLcr < 50 ml/min)Insuficiencia renal grave 15 mg en días alternos(CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)Insuficiencia renal terminal 15 mg, 3 veces por semana(CLcr < 30 ml/min, requiere 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.

. 3 Contraindicaciones

· Mujeres embarazadas.· Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

DOSSIER DE LEDANE
Cápsulas duras
PROSPECTO

. 4 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 teratogena 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 teratogeno 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-ooforectomía 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 teratogeno 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 teratogeno 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

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

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

5· 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 esteroideos 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 mUI/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.

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.

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

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 de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Precauciones adicionales Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

Los pacientes no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

Material educativo Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de la lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del riesgo teratógico esperado y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Tromboembolismo venoso En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 13 g/dl. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

Neutropenia y trombocitopenia La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis.

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielo supresores deberá realizarse con cuidado.

Insuficiencia renal Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Función tiroidea Se han descrito casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse la monitorización de la función tiroidea.

Neuropatía periférica La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que inducen neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral Debido a que la lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Intolerancia a la lactosa Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Cápsulas sin usar Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

Anticonceptivos orales No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

Los resultados de estudios de metabolismo humano in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

Warfarina La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

.6 Embarazo y lactancia

Embarazo Lenalidomida está relacionado estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño.

Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de la lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

En cuanto a los pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo.

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

.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser pequeña o moderada. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa.

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

.8 Reacciones adversas

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de 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.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 4

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona, fueron neutropenia (39,4%), fatiga (27,2%), astenia (17,6%), estreñimiento (23,5%), calambres musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) y erupción cutánea (10,2%).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a < 1/10); poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100); raras (1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con * se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona.

Reacciones adversas al medicamento (RAMs) observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona:

Exploraciones complementarias Poco frecuentes: Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del índice normalizado internacional (INR), aumento de la fosfatasa alcalina plasmática, aumento de la lactatodes hidrogenasa, aumento de la proteína C reactiva, seropositividad al Cytomegalovirus

Trastornos cardiacos Frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, insuficiencia de las válvulas cardiacas, aleteo

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

auricular, arritmia, trigeminismo ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal

Trastornos congénitos, familiares y genéticos Poco frecuentes: Anomalía cromosómica

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes: Neutropenia*, trombocitopenia*, anemia* Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia*, linfopenia* Poco frecuentes: Granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis, hipercoagulación, coagulopatía, monocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, trombosis del seno venoso intracraneal, ictus trombótico,

Trastornos oculares Frecuentes: Visión borrosa, cataratas, disminución de la agudeza visual, aumento del lagrimeo Poco frecuentes: Ceguera, aterosclerosis retiniana, trombosis de la vena retiniana, queratitis, trastornos de la visión, edema palpebral, conjuntivitis, prurito ocular, enrojecimiento ocular, irritación ocular, sequedad ocular

Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Vértigo Poco frecuentes: Sordera, hipoacusia, tinnitus, dolor ótico, prurito ótico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Embolia pulmonar, disnea*, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo Poco frecuentes: Bronconeumopatía, asma, distrés respiratorio, congestión pulmonar, dolor pleural, congestión nasal, aumento de las secreciones de la garganta, laringitis, congestión sinusal, dolor sinusal, rinorrea, sequedad de garganta

Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Estreñimiento, diarrea, náuseas, aumento y disminución del peso Frecuentes: Vómitos, dispepsia, dolor de la parte alta del abdomen, gastritis, distensión abdominal, dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca, flatulencia Poco frecuentes: Hemorragia digestiva, hemorragia por úlcera péptica, esofagitis, reflujo gastroesofágico, colitis, tiflitis, gastroduodenitis, aptialismo, proctitis, gastroenteritis, dolor esofágico, disfagia, odinofagia, hemorroides, molestia epigástrica, estomatitis aftosa, queilitis, glosodinia, gingivitis, ulceración labial, ulceración lingual, dolor oral, dolor dental, sensibilidad dental, hemorragia gingival, hipoestesia oral, dolor labial, lengua sucia

Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Insuficiencia renal Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, polaquiuria, necrosis tubular renal, cistitis, hematuria, retención urinaria, disuria, síndrome de Fanconi adquirido, incontinencia urinaria, poliuria, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre, nicturia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: Erupción cutánea* Frecuentes: Edema facial, sequedad de piel, prurito*, eritema, foliculitis, hiperpigmentación de Poco frecuentes: Eritema nodoso, urticaria, eczema, eritrosis, erupción eritematosa, erupción

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: Calambre muscular*, debilidad muscular Frecuentes: Miopatía por esteroides, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor de la pared torácica, tumefacción periférica Poco frecuentes: Osteonecrosis, atrofia muscular, amiotrofia, dolor del pie, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, calambres nocturnos, dolor inguinal, dolor de mandíbula, dolor del cuello,

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

espondilitis, rigidez articular, tumefacción articular, rigidez musculo esquelética, molestias en las extremidades, deformidades de los dedos de los pies, tumefacción local

Trastornos endocrinos Frecuentes: Síntomas de tipo cushingoide

Poco frecuentes: Supresión suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo adquirido,

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes: Hiperglucemia, anorexia, hipocalcemia, hipopotasemia, deshidratación, hipomagnesemia, retención de líquidos Poco frecuentes: Acidosis metabólica, diabetes mellitus, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, caquexia, discapacidad de desarrollo, gota, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, aumento del apetito

Infecciones e infestaciones Frecuentes: Neumonía*, infección de vías respiratorias bajas, herpes zóster, Herpes simplex, Poco frecuentes: Shock séptico, meningitis, sepsis neutropénica, sepsis, sepsis por Escherichia,

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Poco frecuentes: Complicación de las heridas

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) Poco frecuentes: Carcinoma basocelular, glioblastoma multiforme

Trastornos vasculares Frecuentes: Trombosis venosa profunda*, trombosis de las venas de las extremidades, hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, rubor. Poco frecuentes: Colapso circulatorio, trombosis, isquemia, isquemia periférica, claudicación intermitente, flebitis, palidez, petequias, hematoma, síndrome postflebítico, tromboflebitis, tromboflebitis superficial

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Fatiga*, astenia*, edema periférico Frecuentes: Pirexia, temblores, inflamación de la mucosa, edema, letargo, malestar Poco frecuentes: Hiperpirexia, dolor torácico, opresión torácica, dolor, dificultad para caminar, marcha anormal, sed, sensación de compresión torácica, sensación de frío, sensación de nerviosismo, enfermedad de tipo gripal, masa submandibular, caída, alteración de la cicatrización

Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes: Hipogammaglobulinemia adquirida

Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT/GPT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST/GOT), aumento de la bilirrubina en la sangre

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes: Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones

Trastornos psiquiátricos Muy frecuentes: Insomnio Frecuentes: Estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresividad, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios del estado de ánimo Poco frecuentes: Trastornos psicóticos, hipomanía, ideas delirantes, cambios del estado mental, trastornos del sueño, sueños anormales, depresión del estado de ánimo, labilidad afectiva, indiferencia, pérdida de la libido, pesadillas, cambios de personalidad, ataque de pánico, intranquilidad

DOSSIER DE LEDANE
Cápsulas duras
PROSPECTO

.9 Sobredosis

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 siguientes

Centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

-Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

-Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

. 10 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

10.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunomodulador. Código ATC: L04 AX04.

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 deleciones 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.

Ensayos clínicos Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona 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 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 20 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total

351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (Performance Status) según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos.

Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP. Las tasas de remisión completa (RC) y de respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos. Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieran el tratamiento con la combinación lenalidomida/dexametasona.

En la tabla 1 se resumen las tasas de respuesta basadas en la evaluación de la mejor respuesta (best response) correspondientes a ambos ensayos MM-009 y MM-010.

En un análisis de seguimiento agrupado de los ensayos MM-009 y MM-010 ($n=704$), la mediana del TaP fue de 48,3 semanas (IC 95%: 41,1-60,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona ($n=353$), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 19,9-20,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona ($n=351$). La mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 47,3 semanas (IC 95%: 36,9-58,4) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 18,1-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 28,1 semanas (mín: 0,1; máx: 110,7). En ambos ensayos, las tasas de remisión completa (RC), remisión parcial (RP), y respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la supervivencia global (SG) al año de iniciar el tratamiento, fue del 82% en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el 75% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona, con una mediana de la duración del seguimiento de 98,0 semanas (mín: 0,3; máx: 163,3). A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona fueron tratados con lenalidomida/dexametasona después de la apertura de los ensayos, el análisis agrupado de la supervivencia global demostró una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,75; IC 95% = [0,59-0,95], $p = 0,015$). La tabla 1 resume los principales resultados de eficacia de los análisis de seguimiento agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010.

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia en las fechas de apertura de los ensayos-- Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010

DOSSIER DE LEDANE

Cápsulas duras

PROSPECTO

hazard ratio/odds ratio a, Variable principal len/dex placebo/dexTiempo a progresión [semanas, 48,3 20,1 0,35 [0,29; 0,43]mediana][IC 95%] [41,1; 60,1] [19,9; 20,7]Respuesta global [n, %] 214 (60,6) 77 (21,9)Remisión completa [n, %] 53 (15,0) 7 (2,0)Remisión parcial [n, %] 161 (45,6) 70 (19,9)

14Variable principal len/dex placebo/dexSupervivencia libre de progresión 47,3 20,1 0,38 [0,32; 0,46][semanas, mediana][IC 95%] [36,9; 58,4] [18,1; 20,3]Supervivencia global a 1 año 82% 75% 0,75 [0,59; 0,95]a: La razón de riesgo (hazard ratio) se refiere a TaP, SLP y SG; la razón de probabilidades (odds ratio) a la tasa de respuesta/remisión. Un valor por debajo de 1 junto con un p-valor por debajo de 0,025 indica la superioridad de len/dex sobre placebo/dexb: Prueba de rangos logarítmicos (log rank) unilateral c: Prueba de chi cuadrado unilateral con corrección de la continuidad

10.2 Propiedades farmacocinéticas

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N.

Absorción 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 administrarla 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 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 Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el 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. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

DOSSIER DE LEDANE
Cápsulas duras
PROSPECTO

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 Cmax 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 Cmax y AUC, en comparación con los voluntarios varones 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.

10.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embrionario en monos a las que se administró lenalidomida a dosis de hasta 4 mg/kg al día. Los resultados preliminares de este estudio en curso mostraron que la lenalidomida produjo malformaciones (extremidades cortas, dedos, muñeca o colas curvadas, dedos supernumerarios o ausentes) en las crías de monos que recibieron el fármaco durante el embarazo. La talidomida produjo tipos de malformaciones parecidas en el mismo estudio.

Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron > 2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, no observed adverse effect level) se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfática y de la médula ósea). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides: eritroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en una comparación del AUC.

Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e in vivo (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida.

Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día.

DOSSIER DE LEDANE
Cápsulas duras
PROSPECTO

11. DATOS FARMACÉUTICOS

- Incompatibilidades

No procede.

PRESENTACIÓN:

LEDANE (Lenalidomida 5mg) Envases conteniendo 7, 21 ,28 y 98 cápsulas duras, siendo esta ultima de uso hospitalario exclusivo

LEDANE (Lenalidomida 10mg) Envases conteniendo 7, 21 ,28 y 98 cápsulas duras, siendo esta ultima de uso hospitalario exclusivo

LEDANE (Lenalidomida 15mg) Envases conteniendo 7, 21 ,28 y 98 cápsulas duras, siendo esta ultima de uso hospitalario exclusivo

LEDANE (Lenalidomida 25mg) Envases conteniendo 7, 21 ,28 y 98 cápsulas duras, siendo esta ultima de uso hospitalario exclusivo

Almacenar a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda Provincia de

Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso