

CAPSULAS

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

COMPOSICION:

KEVIDRAX® 25

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida	25,0 mg
Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio	e. 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 KEVIDRAX® 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. Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	
Con cada disminución posterior a < 30 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida. 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.
Vuelven a ≥ 30 x 10 ⁹ /l	

• 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. Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada	
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. 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.
Vuelven a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	

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

Pacientes pediátricos: KEVIDRAX® 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 ó 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 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. 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. Hipersensibilidad 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-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 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 materna. 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

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: 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.

Tromboembolismo venoso: En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y de-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 trombotico. 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 trombotico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración metuculosa 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. Según estudios publicados, 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 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 mielosupresores 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 induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico de la 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 KEVIDRAX® contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Cápsulas sin usar: Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona.

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:** según estudios publicados. 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. 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 farmacológicas 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 CYP3A4.

Warfarina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de warfarina 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.

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

Reacciones adversas: según estudios publicados. 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 proporción 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 lactato deshidrogenasa, aumento de la proteína C reactiva, seropositividad al Cytomegalovirus.

Trastornos cardíacos: **Frecuentes:** Fibrilación auricular, palpitaciones. **Poco frecuentes:** Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, insuficiencia de las válvulas cardíacas, aleteo auricular, arritmia, tri-geminismo ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: **Poco frecuentes:** Anomalia 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 sensitiva periférica, mareos, agusia, disgeusia, parestesia, cefalea, temblores*, hipoestesia*, somnolencia, trastornos de la memoria. **Poco frecuentes:** Hemorragia intracranial, trombosis del seno venoso intracranial, ictus trombotico, isquemia cerebral, ataque isquémico transitorio, leuco-encefalopatía, neurotoxicidad, polineuropatía, neuropatía motora periférica, disestesia, afonía, disfonía, trastornos de la atención, ataxia, alteración del equilibrio, mareo postural, sensación de quemazón, dolor cervical, discinesia, hiperestesia, disfunción motora, síndrome miasténico, parestesia oral, hiperactividad

psicomotora, anisometropía.

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, zoster, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo. **Poco frecuentes:** Bronconeumonía, asma, distrés respiratorio, congestión pulmonar, dolor pleural, congestión nasal, aumento de las secreciones de la garganta, laringitis, congestión sinusal, dolor sinusal, rinitis, 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, apatalismo, 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, polaquuria, 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, folliculitis, hiperpigmentación de la piel, exantema, aumento de la sudoración, sudores nocturnos, alopecia. **Poco frecuentes:** Eritema nodoso, urticaria, eczema, eritrosi, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción papular, hiperqueratosis, contusión, fisuras cutáneas, acné, dermatitis acneiforme, liquen escleroso, úlcera de decubito, pigmentación labial, prurigo, rosácea, reacción de fotosensibilidad, dermatitis seborreica, sensación de escozor en la piel, descamación de la piel, decoloración de la piel.

Trastornos musculoesqueléticos 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, espondilitis, rigidez articular, tumefacción articular, rigidez musculoesquelética, molestias en las extremidades, deformidades de los dedos de los pies, tumefacción local.

Trastornos endocrinos: **Frecuentes:** Síntomas de tipo cushingoides. **Poco frecuentes:** Supresión suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo adquirido, aumento y disminución de la hormona estimulante tiroidea, hirsutismo.

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, hipopalbuminemia, caquexia, discapacidad de desarrollo, gota, hipofosfatemia, hiperosfatemia, aumento del apetito.

Infecciones e infestaciones: **Frecuentes:** Neumonía*, infección de vías respiratorias bajas, herpes zóster, Herpes simplex, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral. **Poco frecuentes:** Shock séptico, meningitis, sepsis neutropénica, sepsis, sepsis por Escherichia, sepsis por Clostridium difficile, bacteriemia por Enterobacter, endocarditis subaguda, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía atípica primaria, bronquitis aguda, infección de las vías respiratorias, herpes zóster oftálmico, neuralgia postherpética, infección prostática, sinobronquitis, candidiasis esofágica, bursitis infecciosa, erisipelas, celulitis, absceso dental, sinusitis crónica, forúnculos, erupción pustular, infección ótica, infección micótica, candidiasis genital, infección candidiásica, gripe, tiña, infección micótica de los pies, verrugas anales.

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, hipertensión*, hipertensión, hipertensión ortostática, rubor. **Poco frecuentes:** Colapso circulatorio, trombosis, isquemia, isquemia periférica, claudicación intermitente, flebitis, palidez, petequias, hema-toma, síndrome postflebitico, 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.

SOBREDOSIS: No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, según estudios publicados, 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/ 4658-7777 Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

“Este medicamento ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomiendo a otra persona.”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

CONSERVACION: En su estuche original a temperatura menor a 25 °C.

PRESENTACIONES:
KEVIDRAX® 5 / 10 / 15 / 25: En envases conteniendo 21 cápsulas.

Fecha de revisión última: Mayo 2010.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 55.192



LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN) Cdad. Aut. de Bs. As., Argentina.
www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elab. en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.