

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

1. Introducción

Ledane® es un fármaco inmunomodulador. Estudios clínicos pivotaes de fase III, mostraron que en pacientes pretratados por mieloma múltiple (MM) que no han respondido al tratamiento, lenalidomida en combinación con dosis altas de dexametasona prolongó la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) en aproximadamente un mínimo de 28 semanas, comparada con dexametasona en monoterapia.

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

Ledane® está indicado para el 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 5q, con o sin anomalías citogenéticas adicionales. Estudios clínicos mostraron una **RESPUESTA TRANSFUSIONAL TOTAL del 76%.**

LIMITACIONES DE USO

LEDANE NO ESTÁ INDICADO Y NO ESTÁ RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) FUERA DE ESTUDIOS CLÍNICOS.

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un compuesto con conocidos efectos teratogénicos en el ser humano, que causa defectos de nacimiento, severos y amenazantes para la vida. Lenalidomida produjo malformaciones embriofetales en estudios pre-clínicos en las crías de monas similares a las que ocasionó talidomida. **No se puede descartar que Ledane® produzca efectos teratogénicos si se administra durante el embarazo.**

Por consiguiente, **Ledane® 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 esta guía.

La capacidad de gestación debe ser determinada por un especialista en ginecología.

Se debe advertir a todos los varones y a todas las mujeres con capacidad de gestación de la necesidad de evitar el embarazo. Las listas de verificación para iniciar el tratamiento con **Ledane®**, que contienen las orientaciones para el paciente, se proporcionan en el dossier del paciente.

Los pacientes deben ser capaces de cumplir todos los requisitos para el uso seguro de **Ledane®**.

Se les debe informar sobre el **Consentimiento Informado** y entregar el formulario correspondiente (Anexos N° 4-5 y 6 según corresponda) 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 (Anexo N° 7) y la tarjeta para pacientes correspondiente.

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD IMPORTANTES PARA TODOS LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON LEDANE®

1. Mielosupresión

La neutropenia y la trombocitopenia son las principales toxicidades limitantes de la dosis. En los ensayos clínicos pivotales de fase III comparativos de lenalidomida /dexametasona versus placebo/dexametasona realizados en pacientes con mieloma múltiple se observó que la neutropenia y la trombocitopenia grado 3 y 4 se hallaron en forma significativa con más frecuencia en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona. En el estudio clínico de una sola rama realizado en pacientes con síndromes mielodisplásicos con delección 5 q un 80% de los pacientes necesitaron un retraso o una reducción de la dosis durante el estudio y se observó toxicidad hematológica de grado 3 y 4 en el 80 % de los pacientes del estudio.

Se debe realizar un hemograma completo, incluyendo control del recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito, en la evaluación basal y todas las semanas durante las 8 primeras semanas de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

EL TRATAMIENTO CON LEDANE® NO SE DEBE INICIAR SI:

EL RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (RAN) ES <1000/MCL Y/O EL RECUENTO DE PLAQUETAS ES <75000 MCL, O EN EL CASO DE QUE HAYA INFILTRACIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN LA MÉDULA ÓSEA, EL RECUENTO DE PLAQUETAS SEA <30000/MCL.

AJUSTES DE LA DOSIS RECOMENDADOS DURANTE EL TRATAMIENTO 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 **Ledane®**.

Para otras toxicidades grado 3/4 que se juzguen como relacionadas con lenalidomida, suspender el tratamiento y reiniciar, según la decisión del médico tratante, con la dosis próxima menor a la anterior, cuando la toxicidad se haya resuelto a un grado ≤ 2 .

AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE (MM)

Los pacientes que experimenten neutropenia al ser tratados inicialmente con 25 mg/día deberán ajustar sus dosis de acuerdo con las siguientes pautas:

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):

NEUTROPENIA:

CUANDO LOS NEUTRÓFILOS	ACCIÓN RECOMENDADA
Disminución a $< 1000/\text{mcl}$.	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 500/\text{mcl}$ y la neutropenia es la única toxicidad observada.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial de 25 mg una vez al día.
Vuelven a $\geq 1000/\text{mcl}$ y se observan otras toxicidades hematológicas.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis menor una vez al día. No utilizar dosis menores de 2,5 mg.
Con cada disminución posterior a $< 500 \text{ mcl}$.	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 1000 \text{ mcl}$.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.

Recuento de plaquetas:

TROMBOCITOPENIA:

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCIÓN RECOMENDADA
Disminución a $< 30000/\text{mcl}$.	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30000/\text{mcl}$.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1.
Con cada disminución posterior a $< 30000/\text{mcl}$.	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Vuelven a $\geq 30000/\text{mcl}$.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

PAUTAS PARA LA REDUCCIÓN DE DOSIS EN MIELOMA MULTIPLE:

Dosis inicial: 25 mg

- Nivel de dosis 1: 15 mg
- Nivel de dosis 2: 10 mg
- Nivel de dosis 3: 5 mg. (No administrar dosis diarias inferiores a 2,5 mg)

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

AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON SINDROME MIELODISPLASICO (SDM):

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN):

Neutropenia:

Los pacientes que experimenten neutropenia al ser tratados inicialmente con 10 mg/día deberán ajustar sus dosis de acuerdo con las siguientes pautas:

Si la neutropenia se desarrolla **DURANTE LAS CUATRO PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO** con dosis de 10 mg/día.

SI LOS VALORES INICIALES DE LOS NEUTRÓFILOS SON > 1000 MCL	
Cuando los neutrófilos son < 750/mcl.	Interrumpir el tratamiento.
Cuando los neutrófilos vuelven a ser ≥ 1000/mcl.	Reiniciar a dosis de 5 mg/día.

SI LOS VALORES INICIALES DE LOS NEUTRÓFILOS SON < 1000 MCL	
Cuando los neutrófilos son < 500/mcl.	Interrumpir el tratamiento.
Cuando los neutrófilos vuelven a ser ≥ 500 /mcl.	Reiniciar a dosis de 5 mg/día.

Si la neutropenia se desarrolla **DESPUÉS DE CUATRO SEMANAS DE TRATAMIENTO** con dosis de 10 mg/día.

CUANDO LOS NEUTRÓFILOS	ACCIÓN RECOMENDADA
Cuando los neutrófilos son < 500/mcl durante ≥ 7 días o < 500/mcl asociados a fiebre (>38,5° C).	Interrumpir el tratamiento.
Cuando los neutrófilos vuelven a ser ≥ 500/mcl.	Reiniciar a dosis de 5 mg/día.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

Los pacientes que experimentan neutropenia con dosis de 5 mg/día.

CUANDO LOS NEUTRÓFILOS	ACCIÓN RECOMENDADA
Cuando los neutrófilos son $< 500/\text{mcl}$ durante ≥ 7 días. o $< 500/\text{mcl}$ asociados a fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir el tratamiento.
Cuando los neutrófilos vuelven a ser $\geq 500/\text{mcl}$.	Reiniciar a dosis de 5 mg/día en días alternos o 2.5 mg/día.

Recuento de plaquetas:

TROMBOCITOPENIA:

Los pacientes que experimenten trombocitopenia durante un tratamiento con 10 mg/día de lenalidomida, deberán modificar su tratamiento de acuerdo con las siguientes pautas:

Si la trombocitopenia se desarrolla DURANTE LAS CUATRO PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO con dosis de 10 mg/día.

SI LAS PLAQUETAS SON INICIALMENTE $> 100.000 \text{ MCL}$	
Cuando las plaquetas caen a $< 50000/\text{mcl}$.	Interrumpir el tratamiento.
Cuando las plaquetas se recuperan a $\geq 50000/\text{mcl}$.	Reiniciar el tratamiento con 5 mg/día.

SI LAS PLAQUETAS SON INICIALMENTE $< 100.000 \text{ MCL}$	
Cuando las plaquetas caen en un 50%.	Interrumpir el tratamiento.
Si el valor inicial es $\geq 60000/\text{mcl}$ y bajan a $\geq 50000/\text{mcl}$.	Reiniciar el tratamiento con 5 mg/día.
Si el valor inicial es $< 60000/\text{mcl}$ y bajan a $\geq 30000/\text{mcl}$.	Reiniciar el tratamiento con 5 mg/día.

Si la trombocitopenia se desarrolla DESPUÉS DE LAS CUATRO PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO con dosis de 10 mg/día.

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCIÓN RECOMENDADA
Son $< 30000/\text{mcl}$ o $< 50000/\text{mcl}$ con transfusiones.	Interrumpir el tratamiento.
Regresan a $\geq 30000/\text{mcl}$ sin insuficiencia hemostática.	Reanudar el tratamiento con 5 mg/día.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

Si la trombocitopenia se desarrolla durante el tratamiento con dosis de 5 mg/día:

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCIÓN RECOMENDADA
Son <30000/mcl o <50000/mcl con transfusiones.	Interrumpir el tratamiento.
Regresan a ≥ 30000 /mcl sin insuficiencia hemostática.	Reiniciar a dosis de 5 mg en días alternos o 2.5 mg/día.

Dosis inicial: 10 mg/d

- Nivel de dosis 1: 5 mg/d
- Nivel de dosis 2: 2.5 mg/d
- Nivel de dosis 3: 2.5 mg días alternos.

2. Tromboembolismo Venoso y Arterial

La combinación de LENALIDOMIDA y dexametasona está asociada a un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), Infarto de Miocardio, Accidente Cerebrovascular en pacientes con mieloma múltiple. También existe riesgo aumentado en pacientes con síndrome mielodisplásico y linfoma de células del manto. Los antecedentes de trombosis profunda (TVP) y otros detallados abajo, deben tenerse en cuenta para tratar de disminuir el riesgo.

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

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

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.

Antes de prescribir Lenalidomida el médico debe interrogar al paciente sobre sus antecedentes cardiovasculares y especialmente aunque no solamente, sobre antecedentes de fenómenos trombóticos o de tromboembolismo, así como las medicaciones concomitantes que se encuentra recibiendo.

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

3. Dosis iniciales en pacientes con insuficiencia renal

LEDANE® 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 y mieloma múltiple**, se recomienda realizar los **ajustes de dosis** siguientes **al inicio** del tratamiento:

FUNCIÓN RENAL (CLcr) ^(*)	AJUSTES DE LA DOSIS
Insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 50 ml/min).	10 mg una vez al día*.
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis).	15 mg en días alternos**.
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis).	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse luego de la diálisis.

^(*) CLcr: Clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault.

*Puede aumentarse la dosis a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y tolera la dosis de 10 mg, sin que dicha dosis esté limitada por una toxicidad.

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

FUNCIÓN RENAL (CLcr) ^(*)	AJUSTES DE LA DOSIS
Insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 60 ml/min).	5 mg una vez al día.
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis).	2,5 mg una vez al día.
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis).	2,5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse luego de la diálisis.

^(*) CLcr: Clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault.

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

4. Aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)

Se ha descrito un aumento de mortalidad en los pacientes con LLC y reacciones cardiovasculares serias, incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

5. Aparición de segundas neoplasias primarias (SNP)

Existe el riesgo potencial de desarrollar una SNP durante el tratamiento con lenalidomida.

6. Uso en pacientes con deterioro de la función hepática - Hepatotoxicidad

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

Lenalidomida no sufre metabolismo hepático, sin embargo se la utiliza en conjunto con dexametasona (que presenta metabolismo hepático) para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

En todas las indicaciones de lenalidomida es necesario tener en cuenta el riesgo de hepatotoxicidad, incluyendo falla hepática y muerte, y cualquier otro signo o síntoma asociado con hepatotoxicidad.

7. Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas incluidas la hipersensibilidad, angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica o si hubieran presentado reacciones previas a la Talidomida.

8. Síndrome de Lisis Tumoral - Reacción de “Aumento Tumoral”

Existe el riesgo potencial para los pacientes de presentar síndrome de lisis tumoral. También se han reportado reacciones de “aumento tumoral” o “tumor flare reactions” por su nombre en inglés.

9. Destrucción del medicamento no utilizado

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

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE)

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos en el ser humano.

Estudios realizados en monas han demostrado que **lenalidomida causa toxicidad del desarrollo embrionario caracterizada por defectos congénitos similares a los que produjo la Talidomida en mujeres embarazadas**. No se puede descartar actualmente que Lenalidomida tenga efectos teratogénicos si se administra durante el embarazo.

Por consiguiente, **Ledane®** está contraindicada durante el embarazo. También está contraindicada en las mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todos los requisitos del Programa de Prevención de Embarazo de **Ledane®**.

Para poder prescribir **Ledane®**, se deben cumplir todos los requisitos listados del **Programa de Prevención del Embarazo (ver esquema del PPE)**.

Recuerde que en la receta del paciente que será archivada en la farmacia debe consignar: **nombres y apellidos del paciente, fecha de nacimiento, motivo de indicación, cantidad y dosis de medicamento, fecha, firma y sello del médico tratante**.

Los resultados de las pruebas de embarazo deberán estar registrados en la tarjeta del paciente.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO (PPE)

Al iniciar el tratamiento con Lenalidomida si se mantienen relaciones sexuales con mujeres con capacidad de gestación y que no utilizan métodos anticonceptivos, **es necesario utilizar preservativos durante todo el tratamiento con Lenalidomida y hasta cuatro semanas después de finalizar el tratamiento (esta recomendación también aplica para los varones vasectomizados).**

PACIENTE VARÓN

EVALUACIÓN DE UN NUEVO PACIENTE

PACIENTE MUJER: La capacidad de gestación debe ser determinada por especialista en ginecología. Los criterios orientativos serían.

SIN CAPACIDAD DE GESTACIÓN

- Edad ≥ 50 años y amenorrea natural desde hace ≥ 1 año.
- Fallo ovárico prematuro confirmado por un ginecólogo especialista.
- Salpingoofarectomía bilateral o histerectomía previa.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN

- La paciente debe ser derivada a médico ginecólogo con objeto de que reciba asesoramiento para la utilización de métodos anticonceptivos. Si no utiliza ya un método anticonceptivo eficaz, se empezarán a aplicar dos medidas anticonceptivas eficaces en el momento apropiado, en función del método utilizado y del ciclo menstrual, a no ser que practique la abstinencia sexual completa.
- Implantes, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot, ligadura de trompas, preservativo / condón para su pareja (independientemente de que esté vasectomizado), píldora inhibitoria de la ovulación solo de progesterona (desogestrel).
- Debe continuar utilizando los dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

- Dos pruebas de embarazo por análisis sanguíneo cuantitativo de subunidad β de ganadotrofina coriónica humana 4 semanas después de haber empezado a utilizar un método anticonceptivo eficaz (incluso en caso de abstinencia): una dentro de 10-14 días previos a la última dentro de 3 días antes de la prescripción.

INICIAR EL TRATAMIENTO
CON LENALIDOMIDA

No es necesario utilizar medidas anticonceptivas ni realizar pruebas de embarazo.

NEGATIVA
INICIAR EL TRATAMIENTO
CON LENALIDOMIDA

Realizar la prueba de embarazo cada 4 semanas (incluso en caso de abstinencia)

POSITIVA
NO INICIAR EL TRATAMIENTO

Remitir a la paciente a un profesional sanitario debidamente capacitado.

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD PARA LAS MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN

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

Las mujeres con capacidad de gestación (aunque sean amenorreicas) previamente determinada por el especialista en ginecología 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 LEDANE® e incluso en el caso de que se interrumpa el tratamiento.

Ó

Comprometerse a practicar la abstinencia sexual absoluta y de forma continua.

Y

Presentar un resultado negativo en la prueba de embarazo por análisis sanguíneo cuantitativo de subunidad β de gonadotropina coriónica humana que se realizará una vez que se haya determinado que utiliza dos métodos anticonceptivos eficaces desde hace 4 semanas, requiriendo **dos pruebas de embarazo negativas antes del inicio del tratamiento**, una 10-14 días previos y la otra dentro de los 3 días previos a la prescripción, 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).

Ó

Confirmar que practica la abstinencia sexual absoluta y de forma continua todos los meses, mediante pruebas de embarazo por análisis sanguíneo cuantitativo de subunidad β de gonadotropina coriónica humana. La receta debe realizarse dentro de los tres días posteriores al test de embarazo negativo.

LA PACIENTE DEBE SER DERIVADA A UN ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA PARA QUE LA ASESORE SOBRE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS, DE MANERA QUE SE PUEDAN EMPEZAR A APLICAR MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS EFICACES.

SE DEBE ADVERTIR A SU PACIENTE QUE SI QUEDA EMBARAZADA MIENTRAS ESTÁ RECIBIENDO LEDANE®, DEBE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO INMEDIATAMENTE E INFORMAR RÁPIDAMENTE A SU MÉDICO.

Los siguientes ejemplos son considerados métodos anticonceptivos apropiados:

- Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIL)
- Acetato de Medroxiprogesterona depot
- Ligadura de trompas
- Pareja varón: Uso de preservativo/ condón (independientemente de que esté vasectomizado)
- Píldoras inhibitorias de la ovulación sólo de progesterona (ejemplo: desogestrel)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD PARA LAS MUJERES SIN CAPACIDAD DE GESTACIÓN

Se considera que una mujer no tiene capacidad de gestación determinada por un médico especialista si cumple cualquiera de los requisitos siguientes:

- **Edad ≥ 50 años y amenorrea natural desde hace ≥ 1 año*.**
- **Fallo ovárico prematuro confirmado por un ginecólogo especialista.**
- **Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previa.**
- **Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.**

EN CASO DE QUE USTED NO ESTÉ SEGURO DE QUE LA PACIENTE CUMPLA O NO ESTOS CRITERIOS, SE RECOMIENDA QUE REMITA A SU PACIENTE A UN GINECÓLOGO PARA QUE DÉ SU OPINIÓN Y EL ASESORAMIENTO ADECUADO.

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

SI USTED ESTÁ SEGURO QUE LA PACIENTE CUMPLE CON CUALQUIERA DE LOS REQUISITOS LISTADOS Y NO TIENE CAPACIDAD DE GESTACIÓN, PUEDE INICIAR EL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA SIN NECESIDAD DE UTILIZAR MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS NI REALIZAR PRUEBAS DE EMBARAZO LUEGO DE LA FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD PARA LOS VARONES

- Dado el riesgo teratogénico potencial de **LEDANE®**, se debe evitar la exposición fetal al fármaco.
- La Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos.
- Todos los pacientes varones que tomen **LEDANE®** **deben utilizar preservativos (látex o sintético) tanto durante todo el tratamiento, así como durante los períodos de interrupción, y hasta cuatro semanas después de finalizar el tratamiento**, si su pareja tiene capacidad de gestación y no utiliza métodos anticonceptivos y aunque el paciente esté vasectomizado.
- Los pacientes deben **abstenerse de donar semen** durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después de finalizar el tratamiento con **LEDANE®**.

SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES QUE SI SU PAREJA QUEDA EMBARAZADA MIENTRAS ÉL ESTÁ TOMANDO LEDANE® O POCO DESPUÉS DE QUE HAYA FINALIZADO EL TRATAMIENTO CON LEDANE®, DEBE INFORMAR INMEDIATAMENTE AL MÉDICO QUE LA TRATA.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

REQUISITOS EN CASO DE EMBARAZO

Interrumpir el tratamiento en forma inmediata.

Remitir a la paciente a un médico especializado o experto en teratología, para que la evalúe y asesore.

Notificar el caso de embarazo expuesto a lenalidomida al **Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Eczane y/o a la autoridad sanitaria (ANMAT)** en forma inmediata mediante envío del **Formulario de notificación de embarazo en pacientes bajo tratamiento con LEDANE** (RPG 1010.07.06 Registro de notificación de embarazo).

Realizar el seguimiento adecuado del caso de embarazo expuesto a lenalidomida, incluyendo su desenlace (RN término y normal, RN pre-término, RN post-término, RN con malformaciones congénitas, etc.) en forma conjunta con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Eczane.

OTROS RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA

ANGIOEDEMA, SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON (SJT) Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (TEN):

En la etapa post-comercialización se han informado casos de **angioedema** en forma poco frecuente y raramente se reportaron casos de **Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)** relacionados con el uso de lenalidomida que fueron considerados serios.

Se debe interrogar a los pacientes sobre los antecedentes de hipersensibilidad y controlar las erupciones cutáneas durante el tratamiento.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SLT):

En los estudios pivotaes se han reportado **casos fatales de SLT** en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida / dexametasona con rara frecuencia.

Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con lenalidomida que presentan una carga tumoral elevada, con el fin de detectar los signos y síntomas que indiquen un posible SLT (p. ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar). Por ello, se debe vigilar el estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el tratamiento con lenalidomida.

HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO ADQUIRIDO:

En los estudios pivotaes y en la etapa post comercialización en pacientes con mieloma múltiple y MDS se han reportado casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo adquiridos en forma frecuente en el grupo tratado con lenalidomida.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

GUÍA INFORMATIVA PARA EL MÉDICO

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida se debe monitorizar la función tiroidea en forma periódica.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA:

En los estudios pivotaes y el seguimiento post comercialización en pacientes con mieloma múltiple y MSD se han reportado casos caracterizados por Neuropatías Periféricas (excluida la neuropatía motora) que se presentaron en forma frecuente en el grupo tratado con lenalidomida.

Lenalidomida es un análogo estructural de la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave.

En los pacientes con mieloma múltiple y MDS tratados con lenalidomida deben controlarse los signos neurológicos de los pacientes tratados con lenalidomida a largo plazo.

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

El uso seguro de **LEDANE®** es sumamente importante. Como parte de la seguridad continua, Laboratorio Eczane desea conocer las reacciones adversas que se hayan producido durante el uso de **LEDANE®**.

Recuerde que debe notificar las sospechas de reacciones adversas de **LEDANE®** directamente al Departamento de Farmacovigilancia del **Laboratorio ECZANE** y/o al **Departamento de Farmacovigilancia de la Autoridad Sanitaria (ANMAT)**.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. www.eczane.com.ar Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires Tel: 11 5263-9727 int 957  11 3187-4801  fvg@eczane.com.ar

DIRECCIÓN TÉCNICA: Farmacéutico Jose Luis Cambiaso

DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA

Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica

 www.argentina.gob.ar/anmat Tel: (011) 4340-0866  snfvg@anmat.gov.ar