

Mizarid

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS

Lenalidomida 5, 10, 15 y 25 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

MIZARID Lenalidomida 5 mg, contiene:

| | |
|--------------------------|--------|
| Lenalidomida | 5 mg |
| Lactosa anhidra | 147 mg |
| Celulosa microcristalina | 40 mg |
| Croscarmelosa sódica | 6 mg |
| Estearato de magnesio | 2 mg |

MIZARID Lenalidomida 10 mg, contiene:

| | |
|--------------------------|--------|
| Lenalidomida | 10 mg |
| Lactosa anhidra | 294 mg |
| Celulosa microcristalina | 80 mg |
| Croscarmelosa sódica | 12 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |

MIZARID Lenalidomida 15 mg, contiene:

| | |
|--------------------------|--------|
| Lenalidomida | 15 mg |
| Lactosa anhidra | 289 mg |
| Celulosa microcristalina | 80 mg |
| Croscarmelosa sódica | 12 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |

MIZARID Lenalidomida 25 mg, contiene:

| | |
|--------------------------|--------|
| Lenalidomida | 25 mg |
| Lactosa anhidra | 200 mg |
| Celulosa microcristalina | 159 mg |
| Croscarmelosa sódica | 12 mg |
| Estearato de magnesio | 4 mg |

ADVERTENCIAS:

1. POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS.
2. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA)
3. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR.

ADVERTENCIA: POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS.

LENALIDOMIDA ES UN ANÁLOGO DE TALIDOMIDA. TALIDOMIDA ES UN CONOCIDO TERATÓGENO HUMANO QUE PROVOCA GRAVES DAÑOS CONGÉNITOS CON RIESGO DE MUERTE. SI SE TOMA LENALIDOMIDA DURANTE EL EMBARAZO, PUEDE PROVOCAR DEFECTOS

CONGÉNITOS O LA MUERTE DEL FETO. SE DEBE ACONSEJAR A LAS MUJERES QUE EVITEN LOS EMBARAZOS MIENTRAS ESTÉN BAJO TRATAMIENTO CON MIZARID (Lenalidomida).

Requisitos especiales para la prescripción:

DEBIDO A ESTA POTENCIAL TOXICIDAD Y PARA EVITAR EXPONER EL FETO A MIZARID (Lenalidomida), MIZARID (Lenalidomida) SÓLO ESTÁ DISPONIBLE BAJO UN PROGRAMA DE DISTRIBUCIÓN ESPECIAL RESTRINGIDO. ESTE PROGRAMA DE GESTIÓN DE RIESGO DETERMINA QUE SÓLO LOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS REGISTRADOS DENTRO DEL PROGRAMA PUEDEN PRESCRIBIR Y DISPENSAR EL PRODUCTO. ADEMÁS, MIZARID (Lenalidomida) SÓLO DEBE SER DISPENSADO A PACIENTES QUE ESTÉN REGISTRADOS Y QUE SATISFAGAN TODAS LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE GESTIÓN DE RIESGO. VER LA INFORMACIÓN A CONTINUACIÓN PARA MÉDICOS, PACIENTES FEMENINAS Y PACIENTES MASCULINOS, ACERCA DEL PROGRAMA DE DISTRIBUCIÓN RESTRINGIDO.

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE GESTIÓN DE RIESGO:

Prescriptores:

MIZARID (Lenalidomida) puede ser prescrito sólo por médicos habilitados que estén registrados en el Programa de Gestión de Riesgos y comprendan el riesgo potencial de teratogenicidad si se utiliza Lenalidomida durante el embarazo. La capacidad de Gestación debe ser determinada por un médico ginecólogo, quien asesorara a la paciente sobre los métodos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia de Lenalidomida, durante la terapia de Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de Lenalidomida. Se indican anticonceptivos confiables incluso si han habido antecedentes de infertilidad, salvo que la misma se deba a histerectomía o porque la paciente ha estado posmenopáusica de forma natural por al menos 24 meses consecutivos. Se deben utilizar dos formas anticonceptivas confiables en forma simultánea, salvo que el método elegido sea abstinencia continua de contacto sexual heterosexual. Las mujeres en edad fértil deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario. Las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía, no se les ha realizado una ooforectomía bilateral o que no han estado posmenopáusicas de forma natural por al menos 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 24 meses consecutivos anteriores) se consideran mujeres en edad fértil.

Antes de prescribir MIZARID, las mujeres en edad fértil deben tener 2 pruebas de embarazo negativas (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/ml). La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir Lenalidomida. El médico no debe prescribir Lenalidomida a una mujer en edad fértil hasta que haya verificado las pruebas de embarazo negativas.

Pacientes masculinos:

La Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por lo tanto, los hombres que reciben Lenalidomida deben usar siempre un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad fértil incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Una vez que ha comenzado el tratamiento y durante las interrupciones de las dosis, deben realizarse pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil de forma semanal durante las primeras 4 semanas de uso; luego, las pruebas de embarazo deben repetirse cada 4 semanas en las mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Debe llevarse a cabo una prueba de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual.

Debe discontinuarse el tratamiento de Lenalidomida durante esta evaluación. Los resultados de la prueba de embarazo deben ser verificados por el médico y el farmacéutico antes de dispensar cualquier prescripción. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento de Lenalidomida, debe discontinuarse de inmediato el tratamiento. Toda sospecha de exposición del feto a Lenalidomida debe ser informada a la Autoridad Sanitaria y al laboratorio farmacéutico.

El paciente debe ser referido a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para una posterior evaluación y asesoramiento.

Pacientes femeninas:

MIZARID debe utilizarse en mujeres en edad fértil sólo cuando la paciente REÚNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES (es decir, no puede quedar embarazada mientras se encuentra bajo tratamiento de Lenalidomida):

- Comprende y puede llevar a cabo instrucciones con seguridad.
- Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias, pruebas de embarazo, registro de pacientes, y encuesta para pacientes tal como se describe en el Programa de Gestión de Riesgo.
- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los riesgos potenciales de tomar Lenalidomida durante el embarazo y de exponer el feto al fármaco.
- Ha recibido las advertencias tanto verbales como escritas del riesgo de posible falla del método anticonceptivo y de la necesidad de usar dos formas anticonceptivas confiables simultáneamente, salvo que el método elegido sea abstinencia continua de contacto sexual heterosexual. Las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía o que no han estado posmenopáusicas por al menos 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 24 meses consecutivos anteriores), o no se les ha realizado una ooforectomía bilateral, son consideradas mujeres en edad fértil.
- Reconoce, por escrito, su comprensión de estas advertencias y de la necesidad de utilizar dos métodos confiables anticonceptivos por 4 semanas antes de comenzar la terapia de Lenalidomida, durante la terapia de Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de Lenalidomida.
- Ha tenido dos pruebas de embarazo negativas con una sensibilidad de por lo menos 50 mIU/mL, dentro de 10-14 días y 24 horas antes de comenzar la terapia.
- Si la paciente tiene entre 12 y 18 años de edad, su padre o tutor legal debe haber leído el material educativo y haber acordado asegurar el cumplimiento de lo expuesto arriba.

Pacientes masculinos:

MIZARID (Lenalidomida) debe utilizarse en hombres sexualmente activos cuando el PACIENTE REÚNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES:

- Comprende y puede llevar a cabo instrucciones con seguridad.
- Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias apropiadas para hombres, registro de pacientes, y encuesta para pacientes tal como se describe en el Programa de Gestión de Riesgo.
- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los riesgos potenciales de tomar Lenalidomida y exponer el feto al fármaco.
- Ha recibido las advertencias tanto verbales como escritas del riesgo de posible falla del método anticonceptivo y de que se desconoce si Lenalidomida está presente en el semen. Se le ha indicado que siempre debe usar un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad fértil, incluso si se ha sometido a una vasectomía exitosa. Se considera mujeres en edad fértil a las mujeres sexualmente maduras que no se han sometido a una histerectomía, no se les ha realizado una ooforectomía bilateral o que no han estado posmenopáusicas por al menos 24 meses consecutivos (es decir, que han tenido menstruaciones alguna vez en los 24 meses consecutivos anteriores).
- Si el paciente tiene entre 12 y 18 años de edad, su padre o tutor legal debe haber leído el material educativo y haber acordado asegurar el cumplimiento de lo expuesto arriba.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA):

Este fármaco está significativamente asociado a la neutropenia y trombocitopenia. (VER DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Este fármaco ha demostrado un riesgo significativamente mayor de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con

terapia de combinación de Lenalidomida. Se aconseja a los pacientes y a los médicos prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se les debe dar instrucciones a los pacientes de buscar asistencia médica si manifiestan síntomas tales como respiración entrecortada, dolor en el tórax, o hinchazón en el brazo o en la pierna. Se desconoce si la anti-coagulación profiláctica o la terapia antiplaquetaria prescritas en conjunto con Lenalidomida pueden disminuir el potencial para eventos tromboembólicos venosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe realizarse cuidadosamente luego de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de un paciente particular.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: INMUNOMODULADOR

CÓDIGO ATC: L04AX04

INDICACIONES Y USO

MIZARID está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o Intermedio-1 vinculados a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. Lenalidomida en combinación con Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de Lenalidomida no ha sido completamente descrito. Lenalidomida posee propiedades antineoplásicas, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Lenalidomida inhibe la secreción de citocinas pro-inflamatorias y aumenta la secreción de citocinas antiinflamatorias de células mononucleares de sangre periférica. Lenalidomida inhibe la proliferación celular con efectividad variada (IC50) en algunas pero no en todas las líneas celulares. Lenalidomida es efectiva para inhibir el crecimiento de células Namalwa (una línea celular de linfoma de célula B humana con delección de un cromosoma 5) pero es mucho menos efectiva para inhibir el crecimiento de células KG-1 (línea celular mieloblástica humana, también con delección de un cromosoma 5) y otras líneas celulares sin delecciones de cromosoma 5. Lenalidomida inhibe el crecimiento de células de mieloma múltiple de pacientes, así como de células MM.1S (una línea celular de mieloma múltiple humano), al inducir la interrupción del ciclo celular y la apoptosis. Lenalidomida inhibe la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), pero no de COX-1 in vitro.

Farmacocinética y Metabolismo del Fármaco

Absorción: Lenalidomida se absorbe rápidamente luego de la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,625 y 1,5 horas post-dosis.

La coadministración con alimentos no altera el alcance de la absorción (AUC) pero reduce la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 36%. La disposición farmacocinética de Lenalidomida es lineal. C_{max} y AUC aumentan proporcionalmente a los aumentos de la dosis. La dosificación múltiple en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado la acumulación del fármaco.

No se realizó muestreo farmacocinético en pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS). En pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones plasmáticas máximas tuvieron lugar entre 0,5 y 4,0 horas post-dosis tanto en el Día 1 como el Día 28. Los valores de AUC y C_{max} aumentan proporcionalmente a la dosis luego de dosis únicas y múltiples. La exposición (AUC) en pacientes con mieloma múltiple es 57% mayor que en voluntarios hombres sanos.

Parámetros farmacocinéticos:

Distribución: La unión in vitro de (14C)-Lenalidomida a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 30%.

Lenalidomida está presente en semen humano (<0,01 % de la dosis) luego de la administración

de 25 mg/día y la droga es indetectable en semen de voluntarios sanos luego de tres días de interrumpida la administración.

Metabolismo y Excreción: No se ha estudiado el perfil metabólico de Lenalidomida en humanos. En voluntarios sanos, aproximadamente dos tercios de Lenalidomida se elimina inalterada a través de la excreción urinaria. El proceso excede la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, es parcial o completamente activa. La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha determinado la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con MDS con disfunción renal. En pacientes con mieloma múltiple, aquéllos con deterioro renal leve tuvieron un AUC 56% mayor que aquellos con función renal normal. (Ver PRECAUCIONES: Deterioro Renal).

Pacientes con enfermedad hepática: No se ha estudiado la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con deterioro hepático.

Edad: No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de Lenalidomida.

Pediátricos: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años de edad.

Género: No se han estudiado los efectos del género sobre la farmacocinética de Lenalidomida.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo: Categoría X: (Ver ADVERTENCIAS)

Debido a sus semejanzas estructurales con Talidomida, un teratógeno humano conocido, Lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas y mujeres capaces de quedar embarazadas (Ver ADVERTENCIAS). Cuando no hay alternativa, las mujeres en edad fértil pueden ser tratadas con Lenalidomida siempre que se tomen las precauciones adecuadas para evitar el embarazo. Las mujeres deben comprometerse ya sea a abstenerse de forma continua de tener relaciones sexuales heterosexuales o a usar dos métodos de control de la natalidad confiables, incluyendo por lo menos un método altamente afectivo (es decir, DIU, anticoncepción hormonal, ligadura de trompas, o vasectomía de la pareja) y un método efectivo adicional (por ej., condón de látex, diafragma, o capuchón cervical), comenzando 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, durante la terapia con Lenalidomida, durante la interrupción de la terapia, y durante 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de Lenalidomida.

Si la anticoncepción hormonal o por medio de DIU está médicamente contraindicada, pueden usarse otros dos métodos efectivos o altamente efectivos. Las mujeres en edad fértil que son tratadas con Lenalidomida deben realizarse pruebas de embarazo (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/ml). La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de comenzar la terapia de Lenalidomida y luego en forma semanal durante el primer mes de Lenalidomida. Luego en forma mensual de ahí en adelante en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares. Se debe llevar a cabo una prueba de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su periodo o si hay alguna anormalidad en el sangrado menstrual. Si ocurre un embarazo, Lenalidomida debe discontinuarse de inmediato. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para una mayor evaluación y asesoramiento. Lenalidomida está contraindicado en todo paciente que haya demostrado hipersensibilidad al fármaco o a sus componentes.

ADVERTENCIAS:

Embarazo: Categoría X: (Ver ADVERTENCIAS y CONTRAINDICACIONES).

Lenalidomida es un análogo de Talidomida. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte.

Lenalidomida puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten los embarazos mientras estén bajo tratamiento

con MIZARID. Deben usarse dos métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a esta potencial toxicidad y para evitar exponer al feto a Lenalidomida solo esté disponible bajo un programa de distribución especial restringido. Este programa se llama Programa de Gestión de Riesgo.

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia): Este fármaco está significativamente asociado a la neutropenia y trombocitopenia.

Los pacientes bajo terapia para los Síndromes mielodisplásicos con delación 5q deben tener un monitoreo de hemograma completo semanalmente durante las primeras 8 semanas de terapia y por lo menos de forma mensual de ahí en adelante. Los pacientes con mieloma múltiple, deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas las primeras 12 semanas y luego mensualmente de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis. Los pacientes pueden necesitar el uso de un producto de soporte sanguíneo y/o factores de crecimiento (Ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

En los estudios combinados de mieloma múltiple, las toxicidades hematológicas de Grado 3 ó 4 fueron más frecuentes en los pacientes tratados con la combinación de Lenalidomida y Dexametasona que en los pacientes tratados con Dexametasona sola (Ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes bajo tratamiento deben tener un monitoreo de hemograma completo cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y luego de forma mensual de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar interrupción y/o reducción de la dosis (Ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: Este fármaco ha demostrado un riesgo significativamente mayor de TVP y EP en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con terapia de combinación de Lenalidomida. Se aconseja a los pacientes y a los médicos prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se les debe dar instrucciones a los pacientes de buscar asistencia médica si manifiestan síntomas tales como respiración entrecortada, dolor en el tórax, o hinchazón en el brazo o en la pierna. Se desconoce si la anticoagulación profiláctica o la terapia antiplaquetaria prescritas en conjunto con Lenalidomida pueden disminuir el potencial para eventos tromboembólicos venosos. La decisión de tomar medidas profilácticas debe realizarse cuidadosamente luego de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de un paciente particular (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Síndrome de lisis tumoral: Debido que la Lenalidomida posee actividad antitumoral, pueden ocurrir complicaciones debido al síndrome de lisis tumoral.

Reacciones alérgicas: Se han reportado casos de reacciones alérgicas e hipersensibilidad en Pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas mientras fueron tratados con Talidomida, deben ser monitoreados estrechamente, ya que puede producirse reacciones cruzadas.

Reacciones dérmicas severas: Se han reportado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET). El tratamiento con Lenalidomida debe suspenderse en caso de rash exfoliativo o bullosa o si se sospecha de (SSJ) ó (NET) y no debe ser restaurado luego de la desaparición de los síntomas. Pacientes que han experimentado reacciones dérmicas severas asociadas con el tratamiento de Talidomida, no deberían recibir Lenalidomida.

Segundas Neoplasias Primarias: Se ha observado en estudios clínicos, un aumento en Segundas Neoplasias Primarias (SNP), en pacientes con mieloma tratados con Lenalidomida / Dexametasona, comparados con el grupo control. Las Segundas Neoplasias Primarias no invasivas comprenden cáncer de células basales o células dérmicas escamosas. La mayoría de las Segundas Neoplasias Primarias malignas fueron tumores sólidos malignos.

El riesgo de aparición de SNP debe ser tomado en cuenta antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. El médico debe evaluar al paciente antes y durante el tratamiento con métodos estándar de detección de neoplasias e instaurar el tratamiento indicado.

Otros eventos adversos relacionados con el uso: incluye trastornos gastrointestinales, prurito, rash y fatiga. También son comunes la disnea, calambres musculares, hipotensión, temblores, hipoestesia e infecciones como neumonía. Se han reportado casos de neuropatía periférica, hipotiroidismo, desordenes cardíacos y hepatotoxicidad.

Se debe administrar con precaución en pacientes con daño renal ya que la droga se excreta a través de la vía renal.

PRECAUCIONES

Generales: No se han realizado estudios formales en pacientes con deterioro renal. Se sabe que este fármaco se excreta por medio del riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada.

Información para los pacientes: Los pacientes deben ser asesorados acerca del riesgo potencial de teratogenicidad de Lenalidomida debido a su semejanza estructural con Talidomida. Los pacientes sólo pueden obtener una prescripción para terapia de Lenalidomida a través de un programa de distribución controlada (Programa de Gestión de Riesgo) por medio de las farmacias contratadas. Las pacientes femeninas en edad fértil serán instruidas y asesoradas acerca de los requisitos del Programa de Gestión de Riesgo y las precauciones a tomar para evitar la exposición del feto a Lenalidomida. Los pacientes deben familiarizarse con los materiales educativos del Programa de Gestión de Riesgo sobre MIZARID, la Guía para el Paciente sobre el Medicamento, y realizar cualquier pregunta a su médico o farmacéutico antes de comenzar la terapia de Lenalidomida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Lenalidomida no es metabolizada por la ruta citocromo P450, ni la Inhibe o induce, indicando que no es probable que Lenalidomida cause o esté sujeta a interacciones medicamentosas metabólicas basadas en P450 en el hombre. La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dosis única de R- y S-Warfarina. La co-administración de dosis única de 25 mg de Warfarina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Lenalidomida total. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT) y rango internacional normalizado (INR) luego de la administración de Warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de Lenalidomida. Al co-administrar Digoxina con Lenalidomida, la AUC de Digoxina no fue significativamente diferente; sin embargo, la C_{max} de Digoxina se incrementó en un 14%. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de Digoxina, de acuerdo con el criterio clínico y basándose en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de Lenalidomida.

EMBARAZO: Categoría X: (Ver ADVERTENCIAS y CONTRAINDICACIONES)

Debido a la semejanza estructural con Talidomida, un teratógeno humano conocido, y la falta de información suficiente con respecto al potencial teratogénico de Lenalidomida está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas y que no están usando los dos tipos de control de la natalidad requeridos o que no se están absteniendo de tener relaciones sexuales heterosexuales reproductivas en forma continua. Lenalidomida no debe ser usado por mujeres que están embarazadas o que podrían quedar embarazadas mientras estén tomando el medicamento. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, el fármaco debe discontinuarse de inmediato. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para una mayor evaluación y asesoramiento. Toda sospecha de exposición del feto a Lenalidomida debe ser informada a las Autoridades Sanitarias y al laboratorio farmacéutico.

Uso en mujeres en período de lactancia: Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes por Lenalidomida, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico: No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: Se sabe que este fármaco es excretado sustancialmente mediante el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería prudente monitorear la función renal.

Deterioro renal: Dado que la Lenalidomida se excreta por vía renal, es de suma importancia

ajustar la dosis en sujetos con alteraciones de la función renal para evitar que los niveles plasmáticos aumenten demasiado y se incremente el riesgo de presentar efectos adversos hematológicos y hepatotoxicidad.

Deterioro hepático: Se reportaron casos de hepatotoxicidad, algunos severos, en pacientes con mieloma tratados con Lenalidomida y Dexametasona.

Existen factores de riesgo preexistentes para hepatotoxicidad, como enfermedad viral hepática, enzimas hepáticas basales elevadas, y posiblemente el tratamiento con antibióticos.

Se recomienda el monitoreo de la función hepática en aquellos sujetos tratados con Lenalidomida, cuando exista historia previa de enfermedad viral hepática o se utiliza esta droga en conjunto con otros medicamentos que provoquen disfunción hepática, como Paracetamol.

REACCIONES ADVERSAS

Según estudios clínicos publicados, las reacciones mas graves fueron:

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

Las reacciones adversas más frecuentes que produjo una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Lenalidomida / Dexametasona, en comparación con el grupo 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 Pacientes tratados con Lenalidomida / Dexametasona se enumeran a continuación por órganos/sistemas y frecuencia.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$, incluidos casos aislados), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas en los estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida.

| Clasificación órgano - sistema / Término preferente | Todas las reacciones adversas / Frecuencia | Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Muy común Neumonía, Infección del tracto respiratorio superior Común Sepsis, Infecciones bacterianas, virales y micóticas (incluyendo infecciones oportunistas), Sinusitis | Común Neumonía, Infecciones bacterianas virales y micóticas (incluyendo infecciones oportunistas) |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | Poco común Carcinoma de células basales | |
| Sangre y sistema linfático | Muy común Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia, Trastorno hemorrágico, Leucopenias | Muy común Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenias |

| Clasificación órgano - sistema / Término preferente | Todas las reacciones adversas / Frecuencia | Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia |
|---|--|---|
| Sangre y sistema linfático | Común Pancitopenia Poco común Hemólisis, Anemia hemolítica autoinmune, Anemia hemolítica | Común Neutropenia febril, Anemia Poco común Hipercogulación, Coagulopatía |
| Trastorno del sistema inmunológico | Poco común Hipersensibilidad | |
| Trastornos endócrinos | Común Hipotiroidismo | |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | Muy común Hipopotasemia, disminución del apetito Común Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Deshidratación | Común Hipopotasemia, Hipocalcemia, Hipofosfatemia |
| Trastornos psiquiátricos | Poco común Pérdida de la libido | Común Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy común Neuropatía periférica (incluyendo neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, dolor de cabeza Común Ataxia, trastornos del equilibrio | Común Accidente cerebrovascular, mareos, síncope Poco común Hemorragia intercraneal, ataque isquémico transitorio, Isquemia cerebral |
| Trastornos oculares | Muy común Visión borrosa Común Disminución de la agudeza visual, Cataratas | Común Cataratas Poco común Ceguera |
| Trastornos del oído y laberinto | Común Sordera (incluyendo hipoacusia), Tinnitus | |
| Trastornos cardíacos | Común Fibrilación auricular, Bradicardia Poco común Arritmia, Prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístoles ventriculares | Común Infarto de miocardio, Fibrilación auricular, Insuficiencia Cardíaca congestiva, Taquicardia |
| Trastornos vasculares | Muy común Acontecimientos tromboembólicos venosos, sobre todo el venoso profundo, Embolia Pulmonar | Muy común Acontecimientos tromboembólicos venosos, sobre todo el venoso profundo, Embolia Pulmonar |

| Clasificación órgano - sistema / Término preferente | Todas las reacciones adversas / Frecuencia | Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia |
|---|---|--|
| Trastornos vasculares | Común Hipotensión, Hipertensión, Equimosis | Poco común Isquemia, Isquemia Periférica, Trombosis venosa intracraneal sinusal |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy común Disnea, Nasofaringitis, Faringitis, Bronquitis, Epistaxis | Común Dificultad respiratoria |
| Trastornos gastrointestinales | Muy común Constipación, Diarrea, Náuseas, Vómitos Común Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, úlcera péptica, hemorragia gingival y sangrado), Dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis y disfgia Poco común Colitis, Caecitis | Común Diarrea, Constipación, Náuseas |
| Trastornos hepatobiliares | Común Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática | Común Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática |
| Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo | Muy común Rash Común Urticaria, Hiperhidrosis, Piel seca, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Eccema Poco común Decoloración de la piel, reacciones de fotosensibilidad | Muy común Rash |
| Trastornos músculo esqueléticos y del tejido | Muy común Espasmos musculares, Dolor óseo, malestar y dolor músculo esquelético y del tejido Poco común Hinchazón de las articulaciones | Común Debilidad muscular, Dolor óseo Poco común Hinchazón da las articulaciones |
| Trastornos renales y urinarios | Común Hematuria, retención urinaria, Incontinencia urinaria Poco común Síndrome de Falconi | Común Insuficiencia renal Poco común Necrosis tubular renal |
| Trastornos del sistema reproductor y pecho | Común Disfunción eréctil | |

| Clasificación órgano - sistema / Término preferente | Todas las reacciones adversas / Frecuencia | Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia |
|---|--|--|
| Trastornos generales | Muy común Fatiga, Edema (incluye edema periférico), Pirexia, síndrome gripal (incluye pirexia, mialgia, dolor músculo esquelético, dolor de cabeza y escalofríos) Común Dolor de pecho, Letargo | Común Fatiga |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | Común Contusión | |

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Síndrome mielodisplásico:

La dosis inicial recomendada de MIZARID es 10 mg diarios con agua. Los pacientes no deben romper, masticar o abrir las cápsulas.

La dosis se continúa o se modifica en base a hallazgos clínicos o de laboratorio.

Se sabe que este fármaco se excreta considerablemente por medio del riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería prudente monitorear la función renal.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

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

| | |
|--|-------------------------------------|
| Recuento de plaquetas | |
| Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios: | |
| Si basal $\geq 100.000/\text{mcl}$ | |
| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
| Caen a $< 50.000/\text{mcl}$ | Interrumpir tratamiento con MIZARID |
| Regresan a $\geq 50.000/\text{mcl}$ | Reanudar MIZARID en 5 mg diarios |
| Si basal $< 100.000/\text{mcl}$ | |
| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
| Caen a 50% del valor basal | Interrumpir tratamiento con MIZARID |
| Si basal $\geq 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcl}$ | Reanudar MIZARID en 5 mg diarios |
| Si basal $< 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcl}$ | Reanudar MIZARID en 5 mg diarios |

| | |
|---|-------------------------------------|
| Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios: | |
| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
| < 30.000/mcl ó < 50.000/mcl y transfusiones plaquetarias | Interrumpir tratamiento con MIZARID |
| Regresan a \geq 30.000/mcl (sin insuficiencia hemostática) | Reanudar MIZARID en 5 mg diarios |

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

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

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

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

* Recuento absoluto de neutrófilos.

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

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

Mieloma múltiple:

La dosis inicial recomendada de MIZARID es 25 mg/día administrada con agua de forma oral como una única cápsula de 25 mg en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes no deben romper, masticar o abrir las cápsulas. La dosis recomendada de Dexametasona es 40 mg/día en los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días por los primeros 4 ciclos de terapia y luego 40 mg / día de forma oral en los días 1-4 cada 28 días. La dosis se continúa o se modifica en base a hallazgos clínicos y de laboratorio. Se desconoce al afecto de la sustitución de concentraciones menores de MIZARID para lograr una dosis de cápsula de 25 mg.

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia Grado 3 ó 4 u otra toxicidad Grado 3 ó 4 que se considere en relación con Lenalidomida.

| | |
|---|--|
| Recuentos plaquetarios | |
| Trombocitopenia | |
| Cuando las plaquetas: | Acción recomendada: |
| Caen a < 30.000/mcl | Interrumpir tratamiento con MIZARID seguir con CBC semanal |
| Regresan a \geq 30.000/mcl | Reiniciar MIZARID en 15 mg diarios |
| Para cada caída posterior <30.000/mcl | Interrumpir tratamiento con MIZARID |
| Regresan a \geq 30.000/mcl | Reanudar MIZARID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. |
| Recuento da neutrófilos (ANC) | |
| Neutropenia | |
| Cuando los neutrófilos: | Acción recomendada: |
| Caen a < 1.000/mcl | Interrumpir tratamiento con MIZARID agregar G-CSF, seguir un CBC semanal. |
| Regresan a \geq 1.000/mcl y neutropenia es la única toxicidad | Reanudar MIZARID en 25 mg diarios |
| Regresan a \geq 1.000/mcl y hay otra toxicidad | Reanudar MIZARID en 15 mg diarios |
| Para cada caída posterior <1.000/mcl | Interrumpir tratamiento con MIZARID Reanudar MIZARID en 5 mg diarios |
| Regresan a \geq 1.000/mcl | Reanudar MIZARID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. |

Otras toxicidades Grado 3 y 4:

Para otras toxicidades Grado 3 y 4 que se consideren como relacionadas con Lenalidomida, interrumpir el tratamiento y reiniciar en el siguiente nivel de dosis inferior cuando la toxicidad se haya resuelto a Grado 2.

PRESENTACIONES

MIZARID se suministra como:

Envases conteniendo 21 ó 28 cápsulas duras de 5 mg

Envases conteniendo 21 ó 28 cápsulas duras de 10 mg

Envases conteniendo 21 ó 28 cápsulas duras de 15 mg

Envases conteniendo 21 ó 28 cápsulas duras de 25 mg

SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple.

En caso de sobredosis, se recomienda la atención de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición

Los medicamentos sin usar deben devolverse al médico.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original. Evitar la exposición a la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 56959

Directora Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica

EVEREX Argentina S.A. García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Mizarid

Lenalidomida 5, 10, 15 y 25 mg

EVEREX
PHARMACEUTICALS

PRMA0038-02