



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-16734343-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-16734343-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENOMEL / LENALIDOMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS DURAS / LENALIDOMIDA 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg; aprobada por Certificado N° 56697.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENOMEL / LENALIDOMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS DURAS /

LENALIDOMIDA 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2021-42353520-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-42367818-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-42367552-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-42354325-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-42354121-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-42353993-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-42353774-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-42353653-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-42368112-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-42367958-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56697, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-16734343-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.03 12:57:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.03 12:57:24 -03:00

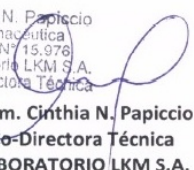
PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Lenomel® 25
Lenalidomida 25 mg
Cápsulas duras-Vía oral
Laboratorio LKM S.A.

Lote:

Vencimiento:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT PRIM 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:29:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:29:58 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Lenomel® 25
Lenalidomida 25 mg
Cápsulas duras
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

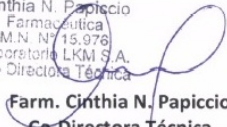
MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.697

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 250 y 500 cápsulas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT SEC 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:54:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:54:44 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Lenomel® 15
Lenalidomida 15 mg
Cápsulas duras
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

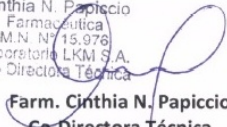
MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.697

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 250 y 500 cápsulas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT SEC 15mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:54:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:54:16 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Lenomel® 10
Lenalidomida 10 mg
Cápsulas duras
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

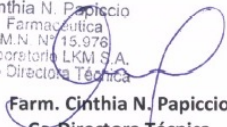
MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.697

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 250 y 500 cápsulas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT SEC 10mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:31:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:31:29 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Lenomel® 5
Lenalidomida 5 mg
Cápsulas duras
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.697

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 250 y 500 cápsulas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT SEC 5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:31:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:31:05 -03:00

Lenomel® 5
Lenalidomida 5 mg
Cápsulas duras-Vía oral
Laboratorio LKM S.A.

Lote:

Vencimiento:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT PRIM 5mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:30:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:30:48 -03:00


PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

Lenomel® 10
Lenalidomida 10 mg
Cápsulas duras-Vía oral
Laboratorio LKM S.A.

Lote:

Vencimiento:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT PRIM 10mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:30:25 -03:00

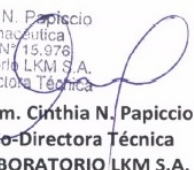
Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:30:25 -03:00

Lenomel® 15
Lenalidomida 15 mg
Cápsulas duras-Vía oral
Laboratorio LKM S.A.

Lote:

Vencimiento:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 ROT PRIM 15mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:30:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:30:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Lenomel® 5 - Lenomel® 10 – Lenomel® 15 – Lenomel® 25

Lenalidomida 5 mg - 10 mg- 15 mg- 25 mg

Cápsulas duras

Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO EL PROGRAMA MÉDICO PLAN DE
GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA
SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES**

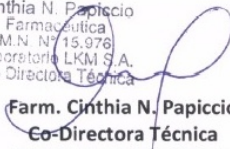
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula dura de 5 mg contiene:

Lenalidomida	5 mg
Lactosa anhidra	185 mg
Celulosa Microcristalina	95 mg
Croscarmelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,5 mg

Cada cápsula dura de 10 mg contiene:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Lenalidomida	10 mg
Lactosa anhidra	260 mg
Celulosa Microcristalina	160 mg
Croscarmelosa Sódica	17 mg
Estearato de Magnesio	3 mg

Cada cápsula durante de 15 mg contiene:

Lenalidomida	15 mg
Lactosa anhidra	294 mg
Celulosa Microcristalina	186 mg
Croscarmelosa Sódica	25 mg
Estearato de Magnesio	5 mg

Cada cápsula dura de 25 mg contiene:

Lenalidomida	25 mg
Lactosa anhidra	289 mg
Celulosa Microcristalina	181 mg
Croscarmelosa Sódica	25 mg
Estearato de Magnesio	5 mg

ACCION TERAPEÚTICA:

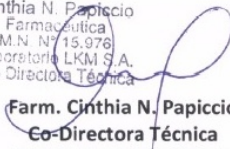
Inmunomodulador.

Código ATC:

L04AX04

INDICACIONES:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Mieloma múltiple (MM):

Lenomel® (Lenalidomida) como monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

Lenomel® (Lenalidomida) en terapia combinada con Dexametasona, o Bortezomib y Dexametasona, o Melfalán y Prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Dexametasona está indicado para el tratamiento de mieloma múltiple en pacientes adultos que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Síndromes mielodisplásicos (MDS):

Lenomel® (Lenalidomida) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

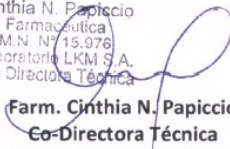
Linfoma de las Células del Manto (LCM):

Lenomel® (Lenalidomida) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de las células del manto en recaída o refractario.

Linfoma folicular (LF):

Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de Lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras.

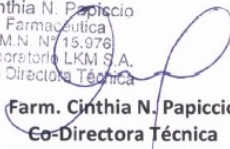
Específicamente, Lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citosinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

En SMD con deleción (5q), Lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células con la deleción (5q).

La combinación de Lenalidomida y Rituximab aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y la apoptosis tumoral directa en las células del linfoma folicular.

El mecanismo de acción de Lenalidomida también incluye efectos adicionales como sus propiedades antiangiogénicas y proeritropoyéticas. Lenalidomida inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α y IL-6) por los monocitos.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de Lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

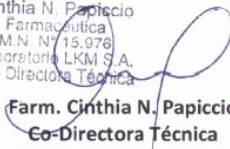
Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, Lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de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

Absorción:

En voluntarios sanos, Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de Lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM.

Distribución:

La unión *in vitro* de (¹⁴C)-Lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 22,7% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29,2% en voluntarios sanos.

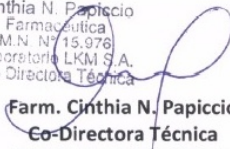
Lenalidomida está presente en el semen humano (< 0,01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento (ver Biotransformación y eliminación).

Biotransformación y eliminación:

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que Lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de Lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que Lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitor sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

La mayor parte de Lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90 %, con un 4 % de Lenalidomida eliminada en heces.

El metabolismo de Lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-Lenalidomida y la N-acetil-Lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de Lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

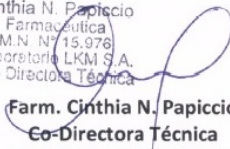
A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

Pacientes de edad avanzada:

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de Lenalidomida (exposición en plasma). 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.

Insuficiencia renal:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

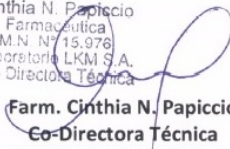
De acuerdo a bibliografía, se estudió la farmacocinética de Lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no malignas. En este estudio se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total de Lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La $C_{máx}$ fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30 % del medicamento del organismo. En “Posología/Dosificación. Modo de administración se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) o AST $>$ LSN) e indican que la insuficiencia hepática leve no influye en el aclaramiento de Lenalidomida (exposición en plasma). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Otros factores intrínsecos:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que el peso corporal (33-135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen ningún efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de Lenalidomida en pacientes adultos.

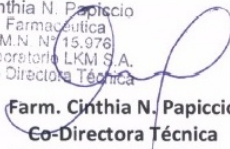
DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD:

Según información disponible, se ha realizado un estudio de desarrollo embriofetal en monas a las que se administró Lenalidomida a dosis desde 0,5 y hasta 4 mg/kg al día. Los resultados de este estudio indican que la Lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, mal rotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el fármaco durante el embarazo.

También se observaron varios efectos en las vísceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, focos rojos en diferentes órganos, masa pequeña incolora por encima de la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma con malformación.

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

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

células mieloides/eritroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en comparaciones del AUC.

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

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

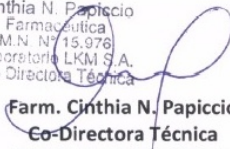
POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos especializados.

Para todas las indicaciones descritas a continuación:

- La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.
- Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con Lenalidomida.
- Los ajustes de la dosis pueden implicar el uso de otras presentaciones disponibles de Lenalidomida en el mercado.
- En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

• 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.

Mieloma múltiple nuevo diagnóstico:

Mantenimiento con Lenomel® (Lenalidomida) en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés):

El mantenimiento con Lenomel® (Lenalidomida) se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el trasplante autólogo de células madre (ASCT) en pacientes sin evidencia de progresión. Lenomel® (Lenalidomida) no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$.

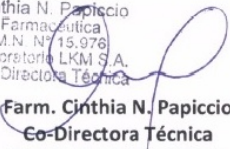
Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con Lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

Etapas de reducción de la dosis

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) ^a
Nivel de dosis -1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis -2	5 mg (días 1-21 cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis -3	No procede	5 mg (días 1-21, cada 28 días)
	No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)	

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

^a Tras 3 ciclos de mantenimiento con Lenalidomida, se puede aumentar la dosis, si se tolera, a 15 mg por vía oral una vez al día.

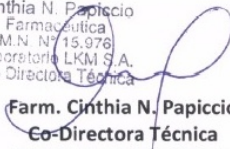
Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis –1 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada ^a
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis –1 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante

El tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 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 del 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Lenalidomida y Dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	No aplica

^a Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) durante el resto del ciclo ^a
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

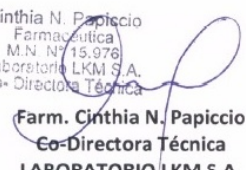
^a Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (TLD) después del día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de Lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada ^a
Primera disminución a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de Lenomel® (Lenalidomida) se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al comienzo de un ciclo nuevo).

Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Bortezomib y Dexametasona seguido de Lenomel® (Lenalidomida) y Dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante

Tratamiento inicial: Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Bortezomib y Dexametasona

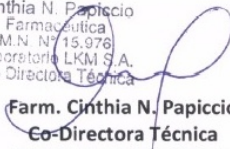
No se debe iniciar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Bortezomib y Dexametasona si el RAN es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$.

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días en combinación con Bortezomib y Dexametasona. Bortezomib se debe administrar mediante inyección subcutánea (1,3 mg/m² de superficie corporal) dos veces a la semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días. Para obtener más información sobre la dosis, la pauta y los ajustes de la dosis de los medicamentos administrados con Lenomel® (Lenalidomida).

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Tratamiento continuado: Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Dexametasona hasta la progresión de la enfermedad

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Se debe continuar la administración de Lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con Dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida ^a
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg

^a La reducción de la dosis de todos los medicamentos se puede realizar de forma independiente.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)

Cynthia N. Papiccio
 Farmacéutica
 M.N. N° 15.978
 Laboratorio LKM S.A.
 Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
 Apoderado
 DNI: 32.756.683
 Laboratorio LKM S.A.

Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día
-----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

- *Neutropenia*

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada ^a
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Melfalán y Prednisona seguido de mantenimiento con Lenomel® (Lenalidomida) en pacientes que no son candidatos para un trasplante

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

El tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) no se debe iniciar si el RAN es $<1,5 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de Melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de Prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con Lenalidomida en monoterapia de la siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis -3	2,5 mg	No aplica	0,25 mg/kg

^a Si la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés, Granulocyte colony-stimulating factor) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y Melfalán al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada ^a
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

El tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $<30 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de Dexametasona de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 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 del 1 al 4, cada 28 días.

Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de Dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

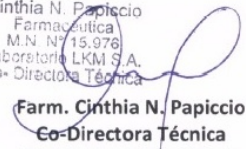
Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	15 mg
Nivel de dosis -2	10 mg
Nivel de dosis -3	5 mg

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día

Neutropenia

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada ^a
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Cynthia N. Papiccio
 Farmacéutica
 M.N. N° 15.978
 Laboratorio LKM S.A.
 Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
 Apoderado
 DNI: 32.756.683
 Laboratorio LKM S.A.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

El tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) no debe iniciarse si el RAN es $<0,5 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $<25 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetiros de 28 días.

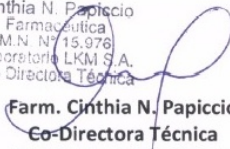
Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5,0 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días del 1 al 28, cada 28 días

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $<50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Neutropenia

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de Lenomel® (Lenalidomida)

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida).

Linfoma de células del manto (LCM)

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.

Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	25 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	20 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -2	15 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -3	10 mg cada dos días en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -4	5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días

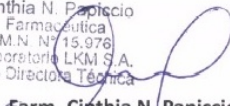
Nivel de dosis -5	5 mg en días alternos en los días del 1 al 21, cada 28 días
-------------------	-------------------------------------------------------------

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<50 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 ó -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5

Neutropenia

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
<p>Disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) o disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$</p> <p>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días</p> <p>Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)</p>
<p>Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o una disminución a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) o una disminución a $<0,5 \times 10^9/l$</p> <p>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)</p> <p>Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5</p>

Linfoma folicular (LF)

El tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) no debe iniciarse si el RAN es $<1 \times 10^9/l$, y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$ a menos que sea secundario a la infiltración de la médula ósea por el linfoma.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 20 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta un máximo de 12 ciclos de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Rituximab es de 375 mg/m² por vía intravenosa (i.v.) cada

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

semana del ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días durante los ciclos 2 hasta el 5.

Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	20 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	15 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -2	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -3	5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días

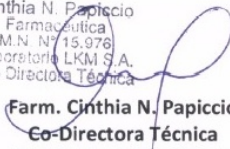
Para los ajustes de la dosis en caso de toxicidad con Rituximab, consultar el prospecto correspondiente.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<50 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3

- *Neutropenia*

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada ^a
<p>Disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) o disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$</p> <p>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días</p> <p>Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)</p>
<p>Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o una disminución a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) o una disminución a $<0,5 \times 10^9/l$</p> <p>Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días</p> <p>Reanudar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3</p>

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés).

Linfoma de células del manto (LCM) o linfoma folicular (LF)

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Todos los pacientes deben recibir profilaxis para SLT (Alopurinol, Rasburicasa o equivalente de acuerdo con las directrices institucionales) y estar bien hidratados (por vía oral) durante la primera semana del primer ciclo o durante un período más largo si así está indicado clínicamente. Para controlar el SLT, se debe realizar en todos los pacientes un perfil

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

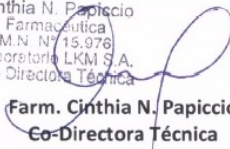
Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

bioquímico cada semana durante el primer ciclo y tal y como esté indicado clínicamente. Se puede continuar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) (mantener la dosis) en los pacientes con SLT de laboratorio o SLT clínico de Grado 1, o en función del criterio del médico, reducir la dosis en un nivel y continuar con Lenomel® (Lenalidomida). El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado según las normas asistenciales locales, hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con Rasburicasa puede ser necesario para la reducción de la hiperuricemia. La hospitalización del paciente dependerá del criterio del médico. En pacientes con SLT clínico de Grado 2 a 4 se debe interrumpir el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y realizar un perfil bioquímico cada semana o como esté indicado clínicamente. El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado según las normas asistenciales locales, hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con Rasburicasa y la hospitalización dependerán del criterio del médico. Cuando el SLT remita al Grado 0, reiniciar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) al siguiente nivel de dosis más bajo a criterio del médico.

Reacción de exacerbación tumoral

Se puede continuar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en función del criterio del médico. A criterio del médico, puede administrarse tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides por un tiempo limitado y/o analgésicos opiáceos. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de Grado 3 o 4, suspender el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) e iniciar tratamiento con AINEs, corticoesteroides y/o analgésicos opiáceos. Cuando la reacción de exacerbación tumoral remita a Grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) con el mismo nivel de dosis durante el resto del ciclo. Los pacientes pueden recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de Grado 1 y 2.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Todas las indicaciones

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a Lenomel® (Lenalidomida), se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado ≤ 2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) en caso de angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

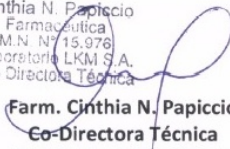
Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Lenalidomida en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección correspondiente. Según bibliografía disponible, Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años y con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

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 recomendable monitorizar la función renal.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante

Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores.

En los pacientes mayores de 75 años tratados con Lenomel® (Lenalidomida) en combinación con Dexametasona, la dosis inicial de Dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona.

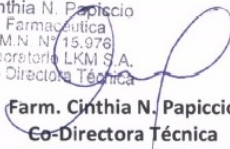
En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con Lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con Lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

El porcentaje de pacientes con mieloma múltiple de 65 años o mayores no fue significativamente diferente entre los grupos de Lenalidomida/Dexametasona y placebo/Dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.

Síndrome mielodisplásico

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

Linfoma de células del manto

En el caso de los pacientes con linfoma de células del manto tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia global en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años.

Linfoma folicular

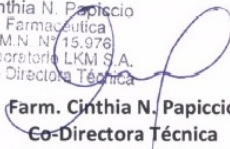
En el caso de los pacientes con linfoma folicular tratados con Lenalidomida en combinación con Rituximab, la tasa global de acontecimientos adversos es similar en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se observó ninguna diferencia global en cuanto a la eficacia entre los dos grupos de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento, por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos o linfoma de células del manto no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)(*)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día ² o 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 ser administrada luego de la diálisis

(*) CLcr: clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault

1. 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.

² Cuando estuviera disponible en el mercado la cápsula con 7,5 mg de Lenalidomida.

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)(*)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada	Dosis inicial

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)		
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) Insuficiencia renal severa ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis)	Nivel de dosis -1 [#]	5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2 [#]	2,5 mg una vez al día (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Dosis inicial	2,5 mg una vez cada 2 días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal severa ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis) Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis) En los días de diálisis la dosis debe administrarse al terminar la diálisis	Nivel de dosis -1 [#]	2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2 [#]	2,5 mg cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Dosis inicial	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis) En los días de diálisis la dosis debe administrarse al terminar la diálisis	Nivel de dosis -1 [#]	2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2 [#]	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)

(*) CLcr: clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

#Etapas de reducción de las dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con Lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Linfoma de células del manto

Función renal (CLcr)(*)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal severa ($\text{CLcr} < 30$ ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día ² o 15 mg en días alternos (cada 48 horas)
Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30$ ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis; la dosis debe ser administrada luego de la diálisis

(*) CLcr: clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockroft-Gault

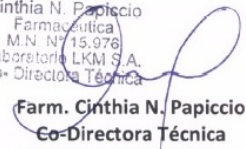
¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

² En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

Linfoma folicular

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg una vez al día ^{1,2}
Insuficiencia renal severa ($\text{CLcr} < 30$ ml/min, no requiere diálisis)	No hay datos disponibles ³

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	No hay datos disponibles ³
--------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente tolera el tratamiento.

² Para pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg, en caso de reducción de la dosis para controlar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4, u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con Lenalidomida, no reducir la dosis por debajo de 5 mg en días alternos o 2,5 mg una vez al día.

³ Los pacientes con una insuficiencia renal grave o una insuficiencia renal terminal fueron excluidos del estudio.

Después del inicio del tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida), la modificación posterior de la dosis de Lenomel® (Lenalidomida) en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

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.

Forma de administración

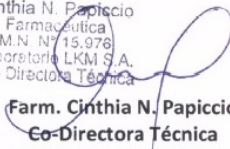
Vía oral.

Las cápsulas de Lenomel® (Lenalidomida) deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

- Mujeres embarazadas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

- 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:

Advertencia sobre el embarazo

La Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. La Talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con Talidomida (ver Embarazo y lactancia y Datos preclínicos sobre seguridad). Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno 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.

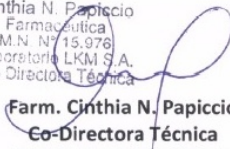
Criterios orientativos para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

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 \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía 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.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

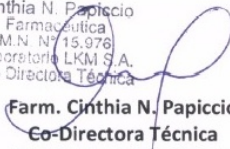
Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, Lenomel® (Lenalidomida) está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratógico 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 Lenomel® (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 Lenomel® (Lenalidomida).

En el caso de pacientes varones que toman Lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

renal, todos los pacientes varones que tomen Lenomel® (Lenalidomida) deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma Lenomel® (Lenalidomida) o poco después de haber dejado de tomar Lenomel® (Lenalidomida) debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

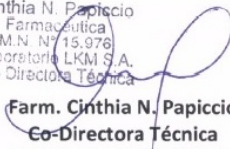
El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

- 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 Lenomel® (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.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

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:

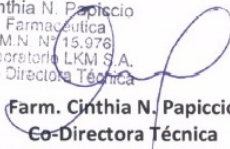
- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de Levonorgestrel
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales solo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno sólo (p. ej. Desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman Lenomel® (Lenalidomida) en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto que toman Lenomel® (Lenalidomida) en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales. 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 período de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con Dexametasona

Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de Levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

En general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no están recomendados, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

Pruebas de embarazo

En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Lenomel® (Lenalidomida) se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

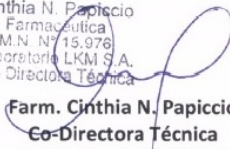
Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar Lenomel® (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 Lenomel® (Lenalidomida).

Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otras 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

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.

PRECAUCIONES:

Precauciones generales:

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni en el plazo de 1 mes después de la interrupción del tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida), debido a que la sangre donada podría ser transfundida a una mujer embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a Lenalidomida.

Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.

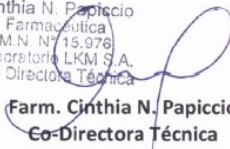
Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con Lenalidomida y Dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y se observó en menor medida con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona.

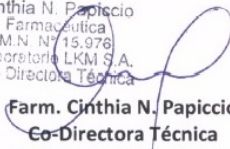
En pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto, el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en terapia combinada

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (principalmente, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) y se observó en menor medida con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en terapia combinada.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 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

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente este estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con Lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida).

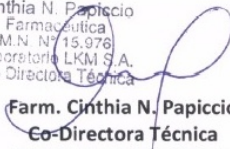
Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con Lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una reducción de la dosis

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia

La administración concomitante de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

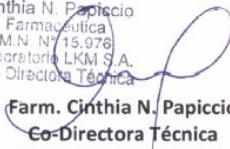
Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

Según información disponible, las reacciones adversas en los estudios clínicos incluyeron acontecimientos notificados después de dosis altas de Melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/ASCT, por sus siglas en inglés), así como acontecimientos correspondientes al período de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento.

En general, se observó neutropenia de grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los 2 estudios que evaluaron el mantenimiento con Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en uno de los estudios, y el 16,4 % frente al 0,7 % en el segundo estudio, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de Lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en el primer estudio y el 2,4 % de los pacientes en el segundo, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el primer estudio y el 0,3 % frente al 0 % en el segundo, respectivamente). Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten, podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis.

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los estudios que evaluaron el mantenimiento con Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 37,5 % frente al 30,3 % en el primer estudio [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

mantenimiento] y el 13,0 % frente al 2,9 % en el segundo, respectivamente). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidos petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia (ver Trastornos hemorrágicos).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor frecuencia en el grupo de Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona (RVd) en comparación con el grupo comparador de Rd (el 2,7 % frente al 5,9 %). Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en el grupo de RVd y en el grupo de Lenalidomida y Dexametasona (Rd) (el 0,0 % frente al 0,4 %). Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten; podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis.

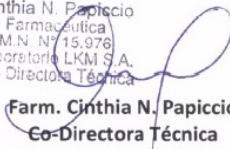
Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 con mayor frecuencia en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de Rd (el 17,2 % frente al 9,4 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona

Se observó neutropenia de grado 4 en menor medida en los grupos de Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona que en el grupo comparador (el 8,5 % en los grupos de Rd [tratamiento continuo] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15 % en el grupo de Melfalán/Prednisona/Talidomida (MPT)). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 fueron similares a los del grupo comparador (el 0,6 % en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona Rd y Rd18 en comparación con el 0,7 % en el grupo de Melfalán/Prednisona/Talidomida).

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Rd y Rd18 que en el grupo comparador (8,1 % frente a 11,1 %, respectivamente).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona

La combinación de Lenalidomida con Melfalán y Prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (el 34,1 % en el grupo de pacientes tratados con Melfalán, Prednisona y Lenalidomida seguido de Lenalidomida [MPR+R] y Melfalán, Prednisona y Lenalidomida seguido de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p. Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con in MPp+p).

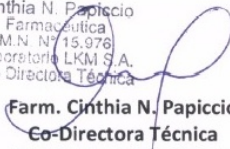
La combinación de Lenalidomida con Melfalán y Prednisona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (el 40,4 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7 % en los pacientes tratados con MPp+p).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de Lenalidomida y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo 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).

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).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Síndromes mielodisplásicos

El tratamiento con Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos está asociado con una mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Linfoma de células del manto

El tratamiento con Lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto está asociado con una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes del grupo de control.

Linfoma folicular

La combinación de Lenalidomida y Rituximab en pacientes con linfoma folicular está asociada con una mayor incidencia de neutropenia de Grado 3 o 4 en comparación con los pacientes del grupo placebo/Rituximab. La neutropenia febril y la trombocitopenia de Grado 3 o 4 se observaron con mayor frecuencia en el grupo Lenalidomida/Rituximab.

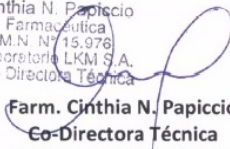
Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con Lenalidomida en combinación con Dexametasona o Melfalán y Prednisona o Lenalidomida en monoterapia o con el uso prolongado de Lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

La combinación de Lenalidomida con Bortezomib por vía intravenosa y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia a una frecuencia mayor de neuropatía periférica. La frecuencia fue menor cuando se administró Bortezomib por vía subcutánea.

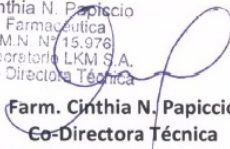
Reacción de exacerbación tumoral (RET) y síndrome de lisis tumoral (SLT)

Debido a que Lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. Se han observado casos de SLT y de RET con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y con poca frecuencia en pacientes con linfomas, que fueron tratados con Lenalidomida. Se han notificado casos mortales de SLT durante el tratamiento con Lenalidomida. Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar Lenalidomida en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes, especialmente durante el primer ciclo o durante el aumento de la dosis, y se deben adoptar las precauciones adecuadas. Se han descrito casos raros de SLT en pacientes con MM tratados con Lenalidomida y ningún caso en pacientes con SMD tratados con Lenalidomida.

Linfoma de células del manto

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) alto en el momento del diagnóstico o una enfermedad voluminosa (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). Los pacientes que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, AINEs y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación clínica cuidadosa del paciente concreto).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Linfoma folicular

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. La exacerbación tumoral puede imitar la PE. Los pacientes que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, AINEs y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación clínica cuidadosa del paciente.

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar un SLT. Los pacientes deben estar bien hidratados y recibir profilaxis para el SLT; se debe realizar en los pacientes, además, un perfil bioquímico cada semana durante el primer ciclo o durante más tiempo tal y como esté indicado clínicamente

Carga tumoral

Linfoma de células del manto

No está recomendado el uso de Lenalidomida para el tratamiento de pacientes con una carga tumoral elevada si hay otras opciones terapéuticas disponibles.

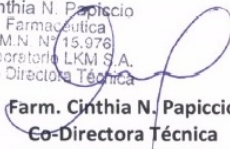
Muerte temprana

En pacientes con linfoma de células del manto hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana; hubo 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de Lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (40 %) y 6/28 (21 %).

Eventos adversos

De acuerdo a bibliografía, en pacientes con linfoma de células del manto, durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de Lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

ciclo 1 de tratamiento en el grupo de Lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %).

Por lo tanto, los pacientes con una carga tumoral elevada deben ser estrechamente monitorizados para detectar las reacciones adversas, incluidos los signos de reacción de exacerbación tumoral (RET).

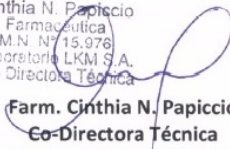
La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥ 3 cm.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como SSJ, NET y síndrome DRESS en pacientes tratados con Lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Se debe suspender el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema exfoliativo o ampolloso, o si se sospecha de SSJ, NET o síndrome DRESS, y no se debe reanudar tras la suspensión por estas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de Lenomel® (Lenalidomida) en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con Talidomida deberán estar estrechamente monitorizados, ya que se ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y Talidomida. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con Talidomida no deben recibir Lenomel® (Lenalidomida).

Intolerancia a la lactosa

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

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

Cápsulas sin usar

Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona

Segundas neoplasias malignas primarias

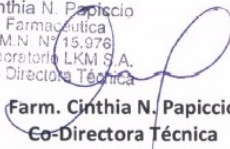
La literatura informa que se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma previamente tratados que recibieron Lenalidomida/Dexametasona (3,98 por 100 años-paciente) en comparación con los controles (1,38 por 100 años-paciente). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

En pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas [casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), SMD] en pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona), en comparación con Melfalán en combinación con Prednisona (0,36 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron Lenalidomida (9 ciclos) en combinación con Melfalán y Prednisona se ha observado un aumento de 2,12 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,57 por 100 años-persona), en comparación con Melfalán en combinación con Prednisona (0,74 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con Dexametasona hasta la progresión o durante un período de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100-personas) no aumentó en comparación con Talidomida en combinación con Melfalán y Prednisona (0,79 por 100 años-persona).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

En los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con Dexametasona hasta la progresión o durante un período de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con Talidomida en combinación con Melfalán y Prednisona (1,19 por 100 años-persona).

El mayor riesgo de segundas neoplasias malignas primarias asociado con la Lenalidomida también es relevante en el contexto de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico después del trasplante de células madre. Aunque todavía no se ha caracterizado por completo este riesgo, debe tenerse en cuenta a la hora de considerar y utilizar Lenalidomida en este contexto.

La tasa de incidencia de neoplasias hematológicas, en especial LMA, SMD y neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) fue de 1,31 por 100 años-persona para los grupos de Lenalidomida y de 0,58 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,02 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a Lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a Lenalidomida después de un ASCT). La tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos fue de 1,36 por 100 años-persona para los grupos de Lenalidomida y de 1,05 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,26 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a Lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a Lenalidomida después de un ASCT).

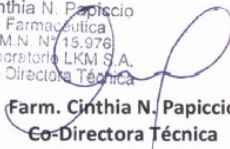
Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) a ya sea en combinación con Melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de Melfalán y ASCT. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

Progresión a leucemia mieloide aguda en SMD de riesgo bajo e intermedio-1

Cariotipo

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

(5q). Según bibliografía, en un análisis combinado de dos ensayos clínicos de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6 %). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional.

Como consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de Lenalidomida cuando el SMD está asociado a la delección (5q) y a una citogenética compleja.

Estado de TP53

La mutación TP53 está presente en el 20-25 % de los pacientes con SMD de riesgo bajo con delección 5q y está asociada con un mayor riesgo de progresión a LMA. De acuerdo a información disponible, en un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1 % de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$).

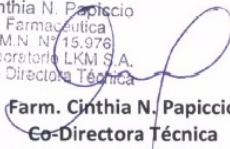
Progresión a otras neoplasias malignas en el linfoma de células del manto

En el linfoma de células del manto, la LMA, las neoplasias malignas de células B y el cáncer de piel no melanoma (CPNM) son posibles riesgos.

Segundas neoplasias malignas primarias en el linfoma folicular

Según bibliografía, en un estudio de iNHL en recaída o refractario que incluyó pacientes con linfoma folicular, no se ha observado un aumento del riesgo de SNMP en el grupo tratado con Lenalidomida/Rituximab en comparación con el grupo de placebo/Rituximab. La

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

incidencia de SNMP hematológicas de LMA fue de 0,29 por 100 años-persona en el grupo de Lenalidomida/Rituximab en comparación con 0,29 por 100 años-persona en pacientes que recibieron placebo/Rituximab. La tasa de incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue de 0,87 por 100 años persona en el grupo de Lenalidomida/Rituximab, en comparación con 1,17 por 100 años-persona en pacientes que recibieron placebo/Rituximab con una mediana de seguimiento de 30,59 meses (rango de 0,6 a 50,9 meses).

Los cánceres de piel no melanoma son riesgos identificados e incluyen los carcinomas epidermoides de piel o los carcinomas basocelulares.

Los médicos deben supervisar a los pacientes para detectar la aparición de SNMP. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio potencial de Lenalidomida como el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida).

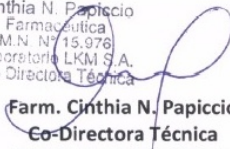
Trastornos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina Lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

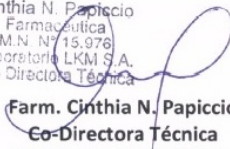
Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. De acuerdo a datos disponibles, se observó una mayor tasa de infecciones con Lenalidomida en combinación con Dexametasona que con MPT en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con Lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Reactivación viral

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con Lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con Lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de Lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar Lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

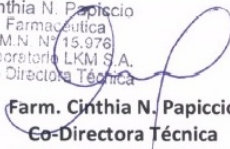
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos mortales, con la Lenalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después de empezar el tratamiento con Lenalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían Dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben supervisar a los pacientes a intervalos regulares y deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. Además, se debe indicar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio el paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP se debe basar en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Una PCR negativa del VJC no descarta la LMP. Se puede justificar un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha una LMP, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado LMP. Si se confirma la LMP, la administración de Lenomel® (Lenalidomida) se interrumpirá de forma definitiva.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de Talidomida y Dexametasona

De acuerdo a información disponible, en dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de Pembrolizumab a un análogo de Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados anticuerpos anti PD-1 o PD-L1, resultó en una mayor mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con anticuerpos anti PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de Talidomida más Dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

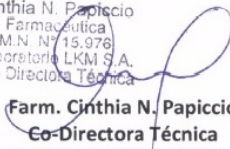
Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del sistema internacional de estadificación (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 o CLcr < 60 ml/min cuando se administra Lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar Lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG ≤ 2 o el CLcr < 60 ml/min.

Cataratas

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben Lenalidomida en combinación con Dexametasona, especialmente cuando se administran durante un período de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

INTERACCIONES:

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

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

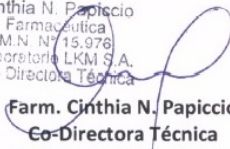
Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. Según bibliografía, en un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, Lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si Lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, 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

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-Warfarina y S-Warfarina. La administración concomitante 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.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Digoxina

Según información disponible, la administración concomitante de 10 mg/día de Lenalidomida incremento 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 Lenomel® (Lenalidomida) se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

Estatinas

Cuando se administran estatinas con Lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

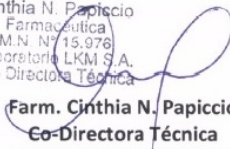
Dexametasona

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de Dexametasona (40 mg/día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dosis múltiples de Lenalidomida (25 mg/día).

Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)

In vitro, Lenalidomida es un sustrato de la Gp-P, pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P Temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Lenalidomida

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

(25 mg). La administración concomitante de Lenalidomida no altera la farmacocinética de Temsirolimus.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD:

Debido al potencial teratogénico, se debe prescribir Lenomel® (Lenalidomida) bajo un Programa de Prevención del Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Teratogenicidad

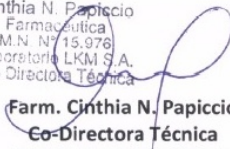
Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. La Talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con Talidomida. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de Lenalidomida en los seres humanos.

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con Lenomel® (Lenalidomida) se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma Lenomel® (Lenalidomida) y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

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). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

renal, todos los pacientes varones que tomen Lenomel® (Lenalidomida) deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los períodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo

Trastornos de fertilidad

Según bibliografía, en un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de Lenalidomida de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces las dosis humanas de 25 mg y 10 mg, respectivamente, en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental

Embarazo:

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. La Talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño.

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

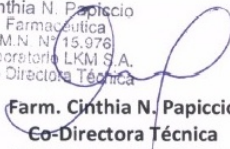
Lactancia:

Se desconoce si Lenalidomida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida).

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Empleo en ancianos:

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 recomendable monitorizar la función renal.

USO EN CASOS DE INSUFICIENCIAS RENAL Y HEPÁTICA:

Uso en casos de insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento, por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos o linfoma de células del manto no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal (IRT), se recomiendan ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

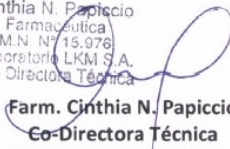
Uso en casos de insuficiencia hepática

Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina Lenomel® (Lenalidomida) con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:

La influencia de Lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es 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.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron:

- neumonías (10,6 %; término combinado)
- infección pulmonar (9,4 % [9,4 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento])

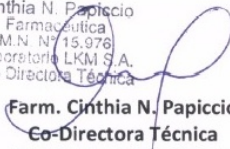
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (60,8 %), bronquitis (47,4 %), diarrea (38,9 %), nasofaringitis (34,8 %), espasmos musculares (33,4 %), leucopenia (31,7 %), astenia (29,7 %), tos (27,3 %), trombocitopenia (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) y pirexia (20,5 %).

Según información disponible respecto de los resultados de otro estudio clínico, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]), trombocitopenia (72,3 % [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), exantema (31,7 % [25,0 %]), infección de las vías respiratorias altas (26,8 % [26,8 %]), fatiga (22,8 % [17,9 %]), leucopenia (22,8 % [18,8 %]) y anemia (21,0 % [13,8 %]).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante que reciben Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Lenalidomida en combinación con Bortezomib por vía intravenosa y Dexametasona que con Lenalidomida

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

en combinación con Dexametasona fueron: hipotensión (6,5 %), infección pulmonar (5,7 %) y deshidratación (5,0 %).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona que con Lenalidomida en combinación con Dexametasona fueron: fatiga (73,7 %), neuropatía periférica (71,8 %), trombocitopenia (57,6 %), estreñimiento (56,1 %) e hipocalcemia (50,0 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8 %)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

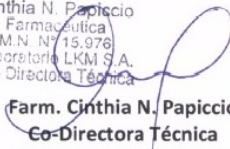
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Melfalán, Prednisona y Lenalidomida seguido de mantenimiento con Lenalidomida (MPR+R) o con Melfalán, Prednisona y Lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) que con Melfalán, Prednisona y placebo seguido de placebo (MPp+p) fueron:

- neutropenia febril (6,0 %)
- anemia (5,3 %)

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con MPR+R o MPR+ p que con MPp+p fueron: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (70,0 %), leucopenia (38,8 %), estreñimiento (34,0 %), diarrea (33,3 %), erupción cutánea (28,9 %), pirexia (27,0 %), edema periférico (25,0 %), tos (24,0 %), disminución del apetito (23,7 %) y astenia (22,0 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

De acuerdo a bibliografía, en dos ensayos clínicos publicados 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.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

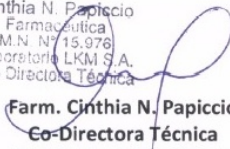
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con Lenalidomida en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados fueron fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%).

Síndromes mielodisplásicos

Según resultados de estudios clínicos publicados, el perfil de seguridad global de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con Lenalidomida.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con Lenalidomida.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de Lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%).

Linfoma de células del manto

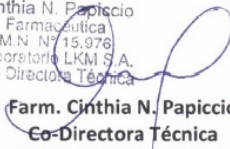
Según resultados de dos estudios clínicos publicados de fase II realizados en pacientes con linfoma de células del manto, las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en uno de los estudios (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron:

- Neutropenia (3,6 %)
- Embolia pulmonar (3,6 %)
- Diarrea (3,6 %)

En el otro estudio clínico las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron neutropenia (50,9 %), anemia (28,7 %), diarrea (22,8 %), fatiga (21,0 %), estreñimiento (17,4 %), pirexia (16,8 %) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2 %).

En este estudio hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana, 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de Lenalidomida y

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %).

Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de Lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de Lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %).

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥ 3 cm.

Linfoma folicular

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en combinación con Rituximab en pacientes con linfoma folicular previamente tratado se basa en los datos de 294 pacientes procedentes de dos estudios clínico de fase III publicados.

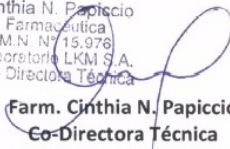
Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (con una diferencia de al menos 1 punto porcentual) en el grupo de Lenalidomida/Rituximab en comparación con el grupo de placebo/Rituximab fueron:

- Neutropenia febril (2,7 %)
- Embolia pulmonar (2,7 %)
- Neumonía (2,7 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en el grupo de Lenalidomida/Rituximab en comparación con el grupo de placebo/Rituximab (con una diferencia de, al menos, un 2 % entre los grupos) fueron neutropenia (58,2 %), diarrea (30,8 %), leucopenia (28,8 %), estreñimiento (21,9 %), tos (21,9 %) y fatiga (21,9 %).

Tabla de reacciones adversas

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla resumen para monoterapia en MM

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en paciente con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida

Sistema de clasificación de órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Neumonía^{◇,a}, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis[◇], gripe[◇], gastroenteritis[◇], sinusitis, nasofaringitis y rinitis.</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Infección[◇], infección del tracto urinario^{◇,*}, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Neumonía^{◇,a}, infección neutropénica</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Sepsis^{◇, b}, bacteriemia, infección pulmonar[◇], infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis[◇], gripe[◇], gastroenteritis[◇], herpes zóster[◇], infección[◇]</p>
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl. quistes y pólipos)	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Síndrome mielodisplásico^{◇,*}</p>	

Sistema de clasificación de órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] y linfopenia	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] y linfopenia <u>Frecuentes</u> Pancitopenia [◇]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Parestesia <u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica [°]	<u>Frecuentes</u> Cefalea
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar ^{◇,*}	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda ^{^,◇,d}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Tos <u>Frecuentes</u> Disnea [◇] , rinorrea	<u>Frecuentes</u> Disnea [◇]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u> Diarrea, vómitos, náuseas

Sistema de clasificación de órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas <u>Frecuentes</u> Vómitos, dolor abdominal superior	
Trastornos hepatobiliares	<u>Muy Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares <u>Frecuentes</u> Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, pirexia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia

◊ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT

* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos

^ Ver Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

^a El término combinado del efecto adverso “Neumonía” incluye los siguientes términos preferentes (TP): bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía, neumonía por *klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis.

^b El término combinado del efecto adverso “Sepsis” incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos.

^c El término combinado del efecto adverso “Neuropatía periférica” incluye los siguientes TP: neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía.

^d El término combinado del efecto adverso “Trombosis venosa profunda” incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa.

Tabla resumen para terapia combinada en MM

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en paciente con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona, con Dexametasona o con Melfalán y Prednisona

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Neumonía ^{◇,◇◇}, infección de las vías respiratorias altas [◇], infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇], nasofaringitis, faringitis, bronquitis [◇], rinitis</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Sepsis ^{◇,◇◇}, infección pulmonar^{◇◇}, infección de las vías urinarias^{◇◇}, sinusitis [◇]</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Neumonía^{◇,◇◇}, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)[◇], celulitis[◇], sepsis^{◇,◇◇}, infección pulmonar^{◇◇}, bronquitis[◇], infección de las vías respiratorias^{◇◇}, infección de las vías urinarias^{◇◇}, enterocolitis infecciosa</p>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl. quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular ^{^,◇} Carcinoma epidermoide de piel ^{^,◇,*}	<u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda [◇] , síndrome mielodisplásico [◇] , carcinoma epidermoide de piel ^{^,◇,**} <u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de células T [◇] , carcinoma basocelular ^{^,◇} , síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , trombocitopenia ^{^,◇,◇◇} , anemia [◇] , trastorno hemorrágico [^] , leucopenias, linfopenia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◇} , pancitopenia [◇] <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , trombocitopenia ^{^,◇,◇◇} , anemia [◇] , leucopenias, linfopenia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◇} , pancitopenia [◇] , anemia hemolítica <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación y coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad [^]	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos endócrinos	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia ^{◇,◇◇} , hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalcemia [◇] , hiponatremia [◇] , deshidratación ^{◇◇} , disminución del apetito ^{◇◇} , pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia ⁺	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia ^{◇,◇◇} , hiperglucemia, hipocalcemia [◇] , diabetes mellitus [◇] , hipofosfatemia, hiponatremia [◇] , hiperuricemia, gota, deshidratación ^{◇◇} , disminución del apetito ^{◇◇} , pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	<u>Muy frecuentes</u> Depresión, insomnio <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas ^{◇◇} , parestesia, mareos ^{◇◇} , temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u>	<u>Muy Frecuentes</u> Neuropatías periféricas ^{◇◇} <u>Frecuentes</u>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	Ataxia, alteración del equilibrio, síncope ^{◊◊} , neuralgia, disestesia	Accidente cerebrovascular [◊] , mareos ^{◊◊} , síncope ^{◊◊} , neuralgia <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular ^{◊,◊◊} , bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) ^{^,◊} , fibrilación auricular ^{◊,◊◊} , insuficiencia cardiaca congestiva [◊] , taquicardia, insuficiencia cardiaca ^{◊,◊◊} , isquemia de miocardio [◊]
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Muy frecuentes</u>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	<p>Eventos tromboembólicos venosos[^], predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^{^,◊,◊◊}, hipotensión^{◊◊}</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Hipertensión, equimosis[^]</p>	<p>Eventos tromboembólicos venosos[^], predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^{^,◊,◊◊}</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Vasculitis, hipotensión^{◊◊}, hipertensión</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Disnea^{◊,◊◊}, epistaxis[^], tos</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Disfonía</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Distrés respiratorio[◊], disnea^{◊,◊◊}, dolor pleurítico^{◊◊}, hipoxia^{◊◊}</p>
<p>Trastornos gastrointestinales</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Diarrea^{◊,◊◊}, estreñimiento[◊], dolor abdominal^{◊◊}, náuseas, vómitos^{◊◊}, dispepsia, sequedad de boca, estomatitis</p> <p><u>Frecuentes</u></p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Hemorragia gastrointestinal^{^,◊,◊◊}, obstrucción del intestino delgado^{◊◊}, diarrea^{◊◊}, estreñimiento[◊], dolor abdominal^{◊◊}, náuseas, vómitos^{◊◊}</p>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	<p>Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)^{^, ∅∅}, disfagia</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Colitis, tiflitis</p>	
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Daño hepatocelular^{∅∅}, pruebas anormales de la función hepática[∅], hiperbilirrubinemia</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Fallo hepático[^]</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Colestasis[∅], hepatotoxicidad, daño hepatocelular^{∅∅}, aumento de la alanina aminotransferasa, pruebas anormales de la función hepática[∅]</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Fallo hepático[^]</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Exantemas^{∅∅}, prurito</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Exantemas^{∅∅}</p>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos^{◇◇}, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	<p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos^{◇◇}</p>
<p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Debilidad muscular^{◇◇}, espasmos musculares, dolor óseo[◇], dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda^{◇,◇◇}), dolor en las extremidades, mialgia, artralgia[◇]</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Inflamación de las articulaciones</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Debilidad muscular^{◇◇}, dolor óseo[◇], dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda^{◇,◇◇})</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Inflamación de las articulaciones</p>
<p>Trastornos renales y urinarios</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p>	<p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Necrosis tubular renal</p>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	<p>Insuficiencia renal (incluida aguda) ^{◊,◊◊}</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Hematuria[^], retención urinaria, incontinencia urinaria</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Síndrome de Fanconi adquirido</p>	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Disfunción eréctil</p>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Fatiga^{◊,◊◊}, edema (incluido edema periférico), pirexia^{◊,◊◊}, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos)</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Dolor torácico^{◊,◊◊}, letargia</p>	<p><u>Muy Frecuentes</u></p> <p>Fatiga^{◊,◊◊}</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Edema periférico, pirexia^{◊,◊◊}, astenia</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</p>	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	<u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Caídas, contusión [^]	

[^] Ver Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

◇◇ Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que habían recibido Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona.

◇ Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona, o con Melfalán y Prednisona.

+ Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.

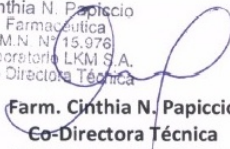
* Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con Lenalidomida/Dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con Lenalidomida/Dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia en síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos publicados en paciente con síndromes mielodisplásicos con monoterapia

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇]	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía [◇] <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leucopenias	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leucopenias [◇] <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^,◇}
Trastornos endócrinos	<u>Muy frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, <u>Frecuentes</u> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hiperglucemia [◇] , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		<u>Frecuentes</u> Alteración del estado de ánimo ^{◇,~}

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo ^{^,◇} , fibrilación auricular [◇] , insuficiencia cardiaca [◇]
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar ^{^,◇}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis [^]	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea [◇] , náuseas, dolor dental

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda [◇] y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda [◇]
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◇]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		<u>Frecuentes</u> Caídas

^ Ver sección de “Descripción de reacciones adversas seleccionadas “

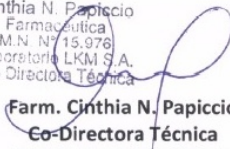
◇ Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos

~ La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con Lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , nasofaringitis, neumonía [◇] <u>Frecuentes</u> Sinusitis	<u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , neumonía [◇]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas ^{^,◇} , carcinoma basocelular ^{^,◇}
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , leucopenia [◇] , anemia [◇] <u>Frecuentes</u>	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , anemia [◇] <u>Frecuentes</u>

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	Neutropenia febril ^{^,◇} ,	Neutropenia febril ^{^,◇} , leucopenias [◇]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia <u>Frecuentes</u> Deshidratación [◇]	<u>Frecuentes</u> Deshidratación [◇] , hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo (incluido agudo) ^{^,◇} , insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipotensión [◇]	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^,◇} , hipotensión [◇]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea	<u>Frecuentes</u> Disnea [◇]

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas [◇] , vómitos [◇] , estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	<u>Frecuentes</u> Diarrea [◇] , dolor abdominal [◇] , estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular [◇]	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular [◇] , dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◇]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia [◇] , edema periférico, síndrome	<u>Frecuentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fatiga

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
	seudogripal (incluidos pirexia [◇] , tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	

[^] Ver sección de “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

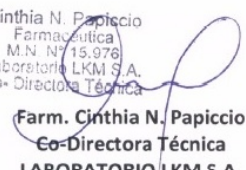
[◇] Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto.

Tabla resumen para terapia combinada en LF

Tabla 5. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma folicular tratados con Lenalidomida en combinación con Rituximab

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infección de las vías respiratorias altas <u>Frecuentes</u> Neumonía [◇] , gripe, bronquitis, sinusitis, infección de las vías urinarias	<u>Frecuentes</u> Neumonía [◇] , sepsis [◇] , infección pulmonar, bronquitis, gastroenteritis, sinusitis, infección de las vías urinarias, celulitis [◇]
Neoplasias benignas, malignas y no	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u> Carcinoma basocelular ^{^,◇}

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. 147.15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

especificadas (incl quistes y pólipos)	Exacerbación tumoral [^] Frecuentes Carcinoma epidermoide de piel ^{◇,^,+}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇} , anemia [◇] , trombocitopenia [^] , leucopenia ^{**} , Linfopenia ^{***}	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇} <u>Frecuentes</u> Anemia [◇] , trombocitopenia [^] , neutropenia febril [◇] , pancitopenia, leucopenia ^{**} , linfopenia ^{***}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, hipopotasemia <u>Frecuentes</u> Hipofosfatemia, deshidratación [◇]	<u>Frecuentes</u> Deshidratación, hipercalcemia [◇] , hipopotasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Cefalea, mareos <u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, disgeusia	<u>Frecuentes</u> Síncope
Trastornos cardíacos	<u>Poco frecuentes</u>	

	Arritmia [◇]	
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipotensión	<u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar ^{^,◇} , hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea [◇] , tos <u>Frecuentes</u> Dolor bucofaríngeo, disfonia	<u>Frecuentes</u> Disnea
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Dolor abdominal [◇] , diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal superior, estomatitis, boca seca	<u>Frecuentes</u> Dolor abdominal [◇] , diarrea, estreñimiento, estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantema*, prurito <u>Frecuente</u> Sequedad de la piel, sudoración nocturna, eritema	<u>Frecuentes</u> Exantema*, prurito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia <u>Frecuentes</u> Dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor cervical
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Lesión renal aguda [◇]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico <u>Frecuentes</u> Malestar general, escalofríos	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	<u>Muy frecuentes</u> Aumento de la alanina aminotransferasa <u>Frecuentes</u> Pérdida de peso, aumento de la bilirrubina en sangre	

◇ Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma folicular

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

+ Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos.

* Exantema incluye término preferente de exantema y exantema maculopapular

** Leucopenia incluye término preferente de leucopenia y disminución del recuento de leucocitos

*** Linfopenia incluye término preferente de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos

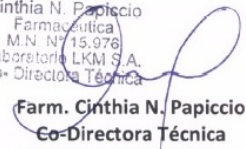
Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización

Tabla 6: Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con Lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raras</u> Reacción anafiláctica [^]	<u>Raras</u> Reacción anafiláctica [^]

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	<u>Frecuencia no conocida</u> Rechazo del trasplante de órganos sólidos	
Trastornos endócrinos	<u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<u>Poco frecuentes</u> Angioedema <u>Raras</u>

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
		<p>Síndrome de Stevens-Johnson[^], necrólisis epidérmica tóxica[^]</p> <p><u>Frecuencia no conocida</u></p> <p>Vasculitis leucocitoclástica, reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos</p>

[^] Ver sección de “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. La Talidomida es un principio activo con acción teratógena 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 teratógeno de Lenalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a un ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Según estudios publicados, el mantenimiento con Lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo. Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de Lenalidomida en el 2,2 % y el 2,4 % de los pacientes tratados con Lenalidomida. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo.

El mantenimiento con Lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos para trasplante que reciben Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona

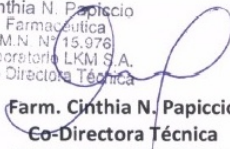
Se observó neutropenia de Grado 4 en menor medida en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de Rd (el 2,7 % frente al 5,9 %). Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en el grupo de RVd en comparación con el grupo de Rd (el 0,0 % frente al 0,4 %).

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 en mayor medida en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de Rd (el 17,2 % frente al 9,4 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona

La combinación de Lenalidomida con dosis bajas de Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de neutropenia

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

de grado 4 (8,5 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (15 %). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en Rd y Rd18 en comparación con 0,7 % en MPT).

La combinación de Lenalidomida con dosis bajas de Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (11 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona

La combinación de Lenalidomida con Melfalán y Prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (7,8 %). Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 0,0 % en MPp+p).

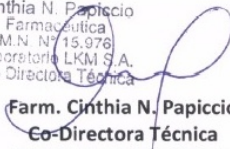
La combinación de Lenalidomida con Melfalán y Prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (13,7 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

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). 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).

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

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

respectivamente, en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/Dexametasona).

Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6% en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 14,9% en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III disponible). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 2,2% de los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 0,0% en los pacientes tratados con placebo. Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 (37% en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 1,5% en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III).

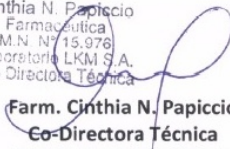
Pacientes con linfoma de células del manto

En los pacientes con linfoma de células del manto, Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (43,7 % en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 33,7 % en los pacientes del grupo de control en el estudio de fase II disponible). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 6,0 % de los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

Pacientes con linfoma folicular

La combinación de Lenalidomida y Rituximab en el linfoma folicular está asociada con una mayor incidencia de neutropenia Grado 3 o 4 (50,7 % en el grupo de pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab comparado con el 12,2 % de los pacientes del grupo de placebo/Rituximab). Todos los casos de neutropenia Grado 3 o 4 fueron reversibles tras la suspensión de la administración, la reducción de la dosis y/o la terapia de soporte con factores

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

de crecimiento. Además, la neutropenia febril se observó con muy poca frecuencia (2,7 % en el grupo de pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab comparado con el 0,7 % de los pacientes del grupo de placebo/Rituximab).

La combinación de Lenalidomida y Rituximab también está asociada con una mayor incidencia de trombocitopenia Grado 3 o 4 (1,4 % en el grupo de pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab comparado con el 0 % de los pacientes del grupo de placebo/Rituximab).

Tromboembolismo venoso

El uso de Lenalidomida con Dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida en monoterapia . En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombotico.

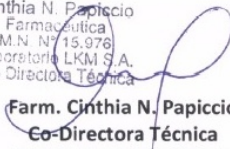
Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la clasificación de órganos del sistema: trastornos de la sangre y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia intracraneal); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (epistaxis); trastornos gastrointestinales (hemorragia gingival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); trastornos renales y urinarios (hematuria); lesiones traumáticas,

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como SSJ, NET y síndrome DRESS con el uso de Lenalidomida. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y Talidomida. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con Talidomida no deben recibir Lenalidomida

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma previamente tratados con Lenalidomida/Dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides.

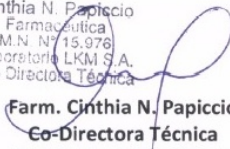
Leucemia mieloide aguda

Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos publicados en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que fueron tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT. Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona en comparación con Talidomida en combinación con Melfalán y Prednisona.

Síndromes mielodisplásicos

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de delección (5q). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6% en pacientes con un cariotipo complejo.

En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico disponible de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1%), en comparación con los no respondedores (34,8%).

Trastornos hepáticos

Se han notificado los siguientes trastornos hepáticos (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

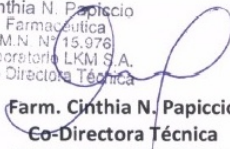
Rabdomiólisis

Se han observado casos raros de rabdomiólisis, algunos de ellos cuando se administra Lenalidomida con una estatina.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



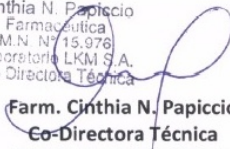
Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

En el estudio publicado en linfoma de células del manto, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con Lenalidomida presentaron RET en comparación con el 0 % del grupo de control. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1, y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento y la mayoría de las notificaciones fueron de grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. Se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En otro estudio publicado, aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaron RET; todas las notificaciones fueron de grado 1 o 2 en cuanto a la gravedad y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. No se notificó ningún caso de SLT.

De acuerdo a bibliografía disponible, en el estudio en linfoma folicular, se notificó RET en 19/146 (13,0 %) de los pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab en comparación con 1/148 (0,7 %) de los pacientes en el grupo de placebo/Rituximab. La mayoría de los eventos de RET (18 de los 19) notificados en el grupo de Lenalidomida/Rituximab ocurrieron durante los primeros dos ciclos de tratamiento. Un paciente con LF en el grupo de Lenalidomida/Rituximab experimentó un evento de RET de Grado 3 en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo/Rituximab. En el estudio de soporte, 7/177 (4,0 %) de los pacientes con LF presentaron RET; (3 notificaciones fueron de Grado 1 y 4 notificaciones de Grado 2 en cuanto a la gravedad); mientras que 1 notificación fue considerada grave. En el estudio principal en linfoma folicular, se notificó SLT en 2 pacientes con LF (1,4 %) del grupo de pacientes de Lenalidomida/Rituximab y ningún paciente con LF en el grupo de placebo/Rituximab; ningún caso era de Grado 3 o 4. En el estudio de soporte en pacientes refractarios al tratamiento con Rituximab se notificó SLT en 1 paciente con LF (0,6 %). Este evento único se clasificó como una reacción adversa grave de Grado 3. En el

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

caso del estudio principal en linfoma particular ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento con Lenalidomida/Rituximab debido a RET o SLT.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado perforaciones gastrointestinales durante el tratamiento con Lenalidomida. Las perforaciones gastrointestinales pueden dar lugar a complicaciones sépticas y pueden asociarse con un desenlace mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificaciones de reacciones adversas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

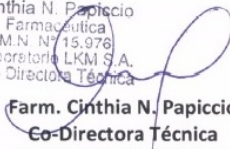
No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg y, y en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 400 mg. La 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:

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

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

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

o Hospital Fernández (011) 4801-7767/4808-2655.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN:

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.

Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.

Su ingestión puede ser letal.

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 21 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

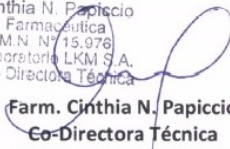
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 56.697

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



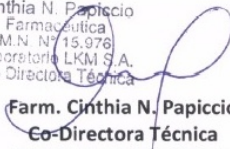
Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 52.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha de la Última Revisión: Diciembre, 2020

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 250 y 500 cápsulas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



**Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.**



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 102 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:55:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:55:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lenomel® 5 - Lenomel® 10 – Lenomel® 15 – Lenomel® 25

Lenalidomida 5 mg - 10 mg- 15 mg- 25 mg

Cápsulas duras

Vía oral

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

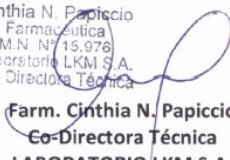
FORMULA CUALITATIVA:

Cada cápsula dura de 5 mg contiene

Lenalidomida 5 mg; Lactosa anhidra; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Estearato de Magnesio

Cada cápsula dura de 10 mg contiene

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Lenalidomida 10 mg; Lactosa anhidra; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica;
Estearato de Magnesio

Cada cápsula dura de 15 mg contiene

Lenalidomida 15 mg; Lactosa anhidra; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica;
Estearato de Magnesio

Cada cápsula dura de 25 mg contiene

Lenalidomida 25 mg; Lactosa anhidra; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica;
Estearato de Magnesio

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

"ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO EL PROGRAMA MÉDICO PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES"

2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?

Lenomel® (Lenalidomida) es un medicamento que contiene el principio activo Lenalidomida. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan el funcionamiento del sistema inmunitario.

El principio activo de Lenomel® (Lenalidomida), la Lenalidomida, es un agente inmunomodulador. Esto significa que afecta a la actividad del sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). La Lenalidomida actúa de diferentes maneras: bloquea el desarrollo de células tumorales, impide el crecimiento de vasos sanguíneos en los tumores y estimula además a algunas de las células especializadas del sistema inmunitario para que ataquen a las células cancerosas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza en adultos para:

1. Mieloma múltiple
2. Síndromes mielodisplásicos (SMD)
3. Linfoma de células del manto (LCM)
4. Linfoma folicular (LF)

Mieloma múltiple

Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza en:

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea.

Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza como tratamiento de mantenimiento después de recuperarse de manera adecuada tras un trasplante de médula ósea.

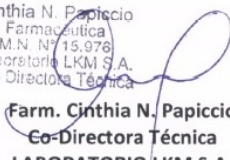
Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea

Lenomel® (Lenalidomida) se toma con otros medicamentos:

- un medicamento de quimioterapia llamado “Bortezomib”;
- un antiinflamatorio llamado “Dexametasona”
- un medicamento de quimioterapia llamado “Melfalán” y
- un inmunosupresor llamado “Prednisona”

Tomará estos medicamentos al comenzar el tratamiento y luego continuará tomando Lenomel® (Lenalidomida) sólo.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Si tiene 75 años o más o tiene problemas de riñón de moderados a graves, su médico le controlará cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

Mieloma múltiple: en pacientes tratados anteriormente

Lenomel® (Lenalidomida) se toma junto con un antiinflamatorio llamado “Dexametasona”.

Síndromes mielodisplásicos

Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de SMD, cuando todos los siguientes puntos sean aplicables:

- necesita transfusiones de sangre periódicamente para tratar los niveles bajos de glóbulos rojos (“anemia dependiente de transfusiones”)
- tiene una anomalía de las células de la médula ósea llamada “anomalía citogenética de delección 5q aislada”. Esto significa que su cuerpo no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas
- otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.

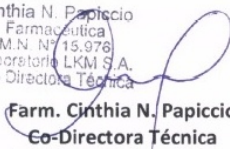
Lenalidomida puede aumentar el número de glóbulos rojos sanos que produce el organismo al reducir el número de células anormales:

- esto puede reducir el número de transfusiones de sangre necesarias. Es posible que no se necesiten transfusiones.

Linfoma de células del manto

Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza para tratar a pacientes adultos que han recibido tratamiento anteriormente con otros medicamentos.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Linfoma folicular

Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza con otro medicamento llamado “Rituximab” para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Lenomel® (Lenalidomida) y durante el tratamiento?

- ¿Quiénes no deben tomar Lenomel® (Lenalidomida)?

No tome Lenomel® (Lenalidomida):

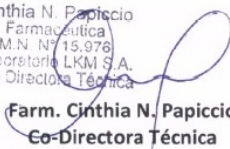
- si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, ya que se espera que Lenalidomida sea perjudicial para el feto
- si puede quedar embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo
- si es alérgico a Lenalidomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Lenomel® (Lenalidomida)?

Antes de tomar Lenomel® (Lenalidomida), dígame a su médico:

- Si usted tiene problemas en hígado, riñón, corazón.
- Si usted tiene otro problema de salud.
- Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si usted está amamantando.

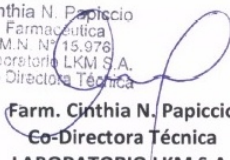
Consulte a su médico antes de empezar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida)

si:

- ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias,
- tiene algún signo de infección, como tos o fiebre,
- tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zóster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con Lenalidomida puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B,
- tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de Lenalidomida
- ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos,
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba Talidomida (otro medicamento que se utiliza para tratar el mieloma múltiple), como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos problemas respiratorios,
- ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción generalizada, enrojecimiento de la piel, temperatura corporal alta, síntomas de tipo gripal, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados (son signos de una reacción cutánea grave llamada reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como síndrome DRESS por sus siglas en inglés o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

Si alguna de las alteraciones anteriores es aplicable a usted, informe a su médico antes de empezar el tratamiento.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

En cualquier momento, durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente si presenta: visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en la forma de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tiene alguno de estos síntomas antes de empezar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida), informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas

Embarazo:

Mujeres que toman Lenomel® (Lenalidomida):

- No debe tomar Lenalidomida si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
- No debe quedar embarazada mientras toma Lenalidomida. Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedar embarazada (ver “Anticoncepción” a continuación).
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Lenalidomida, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

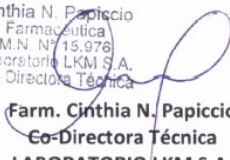
Hombres que toman Lenomel® (Lenalidomida):

- Si su pareja queda embarazada mientras usted toma Lenalidomida, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.
- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver “Anticoncepción” a continuación).

Lactancia:

No debe dar el pecho mientras tome Lenomel® (Lenalidomida), ya que se desconoce si Lenalidomida pasa a la leche materna en humanos.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Anticoncepción:

Para las mujeres que toman Lenomel® (Lenalidomida):

Antes de comenzar el tratamiento, pregunte a su médico si tiene la capacidad de quedar embarazada, aunque crea que esto es poco probable.

Si puede quedar embarazada:

- le harán pruebas de embarazo bajo supervisión médica (antes de cada tratamiento, cada 4 semanas durante el tratamiento y 4 semanas después de finalizar el tratamiento) excepto que se haya realizado una ligadura de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero;

Y

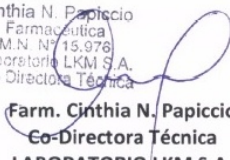
- debe usar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

Para los hombres que toman Lenomel® (Lenalidomida):

Lenalidomida pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedar embarazada y no utiliza ningún método anticonceptivo eficaz, usted debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento, incluso si se ha sometido a una vasectomía (si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud).

No debe donar semen o esperma durante el tratamiento (o durante las interrupciones de la administración) ni durante al menos 7 días tras suspender el tratamiento con Lenalidomida. Si una mujer queda embarazada con su esperma, el bebé puede estar expuesto a Lenalidomida y puede nacer con defectos congénitos.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

- ¿Puedo tomar Lenomel® (Lenalidomida) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Lenalidomida puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la forma en que funciona Lenalidomida.

En concreto, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el embarazo, tales como los anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar,
- algunos medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, tales como la digoxina,
- algunos medicamentos que se utilizan para adelgazar la sangre, tales como la Warfarina.

4) ¿Cómo debo tomar Lenomel® (Lenalidomida)?

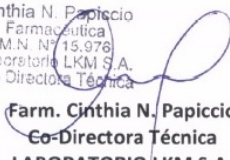
La vía de administración de este producto es oral.

Tome Lenomel® (Lenalidomida) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Lenomel® (Lenalidomida) sin consultar primero con su médico.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Lenomel® (Lenalidomida) solo debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple, SMD, LCM o LF.

- Cuando Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes, se toma con otros medicamentos.
- Cuando Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que se han tratado con un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con SMD o LCM, se toma solo.
- Cuando Lenomel® (Lenalidomida) se utiliza para el tratamiento del linfoma folicular, se toma con otro medicamento llamado “Rituximab”.

Antes de comenzar el tratamiento, su médico:

- le explicará el Programa de Minimización de Riesgos;
- le hará firmar el Formulario de Consentimiento Informado entre el médico y el paciente.

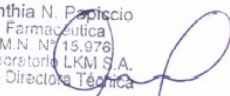
Y le indicará:

- qué cantidad de Lenomel® (Lenalidomida) debe tomar.
- qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con Lenomel® (Lenalidomida), en su caso.
- qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

Si está tomando Lenomel® (Lenalidomida) junto con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

Lenomel® (Lenalidomida) se toma en ciclos repetidos de 21 o 28 días. Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Análisis y pruebas:

Antes de iniciar el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad, ya que Lenomel® (Lenalidomida) puede causar una disminución de las células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y de las que participan en la coagulación (plaquetas).

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las 8 primeras semanas de tratamiento
- Posteriormente, por lo menos cada mes

Para pacientes con SMD que tomen Lenomel® (Lenalidomida):

Si tiene un SMD, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, se desconoce cómo afecta Lenalidomida a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico, por tanto, le podrá hacer analíticas para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de que desarrolle LMA durante el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida).

Para pacientes con LCM que tomen Lenomel® (Lenalidomida):

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- antes del tratamiento
- cada semana durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento
- a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4
- después de esto se hará al comienzo de cada ciclo
- al menos una vez al mes

Para pacientes con LF que tomen Lenomel® (Lenalidomida):

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- antes del tratamiento;
- cada semana durante las primeras 3 semanas (1 ciclo) de tratamiento;

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

- a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4
- después de esto se hará al comienzo de cada ciclo y
- al menos cada mes.

Su médico puede comprobar si tiene una elevada cantidad total de tumor en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama “síndrome de lisis tumoral”).

Su médico puede examinarlo para comprobar si se han producido cambios en su piel, tales como manchas rojas o erupciones cutáneas.

Su médico puede ajustar la dosis de Lenomel® (Lenalidomida) o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general. Si es un paciente de nuevo diagnóstico, su médico puede evaluar también su tratamiento en función de su edad y de otras afecciones que ya tenga.

Instrucciones de uso y manipulación:

Trague las cápsulas enteras. No abra ni mastique las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lave el área afectada con agua y jabón.

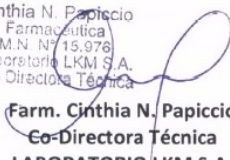
Debe tomar Lenomel® (Lenalidomida) aproximadamente a la misma hora en los días programados.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida.

Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión podría ser letal.

. - ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

Si toma/usa más de la dosis recetada de Lenomel® (Lenalidomida), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

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

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

o Hospital Fernández (011) 4801-7767/4808-2655.

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si olvidó tomar Lenomel® (Lenalidomida) a su hora habitual y:

- han transcurrido menos de 12 horas: tome la cápsula inmediatamente
- han transcurrido más de 12 horas: no tome la cápsula. Tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual

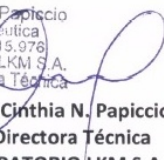
5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Lenomel® (Lenalidomida)?

Al igual que todos los medicamentos, Lenomel® (Lenalidomida) puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con Lenomel® (Lenalidomida) y acuda a un médico inmediatamente, porque podría requerir tratamiento médico de urgencia:

- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picazón, que pueden ser síntomas de tipos graves de reacciones alérgicas llamadas angioedema y reacción anafiláctica
- Reacción alérgica grave que puede comenzar como una erupción en una zona, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica).

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

Consulte inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis).
- Hemorragia (sangrado) o hematoma (moretón) no debidos a una lesión.
- Dolor en el pecho (torácico) o en las piernas.
- Dificultad respiratoria.
- Dolor óseo, dolor muscular, confusión o cansancio que pueden deberse a niveles altos de calcio en la sangre.

Lenalidomida puede reducir el número de glóbulos blancos que combaten las infecciones y también de las células de la sangre que ayudan a coagular la sangre (plaquetas), lo que puede provocar trastornos hemorrágicos como sangrados de nariz y moratones. Lenalidomida también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

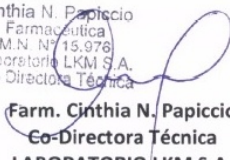
Otros efectos adversos:

Es importante señalar que un número reducido de pacientes puede desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo aumente con el tratamiento con Lenalidomida. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle Lenomel® (Lenalidomida).

Otros efectos adversos que pueden desarrollarse muy frecuentemente (es decir que afectan a más de 1 de cada 10 personas), son:

- Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

- Erupción cutánea, picazón.
- Calambres musculares, debilidad muscular, dolor muscular, molestias musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
- Hinchazón generalizada que incluye hinchazón de los brazos y las piernas.
- Debilidad, cansancio.
- Constipación, diarrea, náuseas, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, vómitos, dolor de estómago, acidez de estómago.
- Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos, tos y escalofríos.
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor.
- Disminución del apetito, cambio en el sabor de las cosas.
- Aumento del dolor, tamaño del tumor o enrojecimiento alrededor del tumor.
- Pérdida de peso.
- Niveles bajos de potasio en la sangre o calcio y/o sodio en la sangre.
- Funcionamiento de la tiroides menor del que debería ser.
- Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar).
- Infecciones de todo tipo, incluidas la infección de los senos paranasales que rodean la nariz (sinusitis), infección del pulmón y de las vías respiratorias altas.
- Dificultad respiratoria
- Visión borrosa.
- Opacidad del ojo (cataratas).
- Problemas de riñón que incluyen riñones que no funcionan correctamente o que no son capaces de mantener un funcionamiento normal.
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas.
- Valores altos en los resultados de las pruebas hepáticas.

- Cambios en una proteína de la sangre que puede producir hinchazón de las arterias (vasculitis).
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (diabetes).
- Disminución de los valores de azúcar en sangre.
- Dolor de cabeza.
- Sangrado nasal.
- Piel seca.
- Depresión, cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir.
- Tos.
- Disminución de la tensión arterial.
- Una sensación vaga de malestar en el cuerpo, sentirse mal.
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca.
- Deshidratación.

Entre los efectos adversos frecuentes (es decir que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), se encuentran:

- Destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
- Ciertos tipos de tumores de la piel.
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos.
- Aumento de la tensión, latido cardiaco lento, rápido o irregular.
- Aumento de la cantidad de una sustancia que se libera tras la destrucción normal o anormal de los glóbulos rojos.
- Aumento de un tipo de proteína que indica inflamación en el organismo.
- Oscurecimiento del color de la piel; cambio de color de la piel como resultado de un sangrado interno, normalmente causado por hematomas (moretones); inflamación de la piel causada por la acumulación de sangre; hematoma.
- Aumento del ácido úrico en la sangre.

- Erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel.
- Aumento de la sudoración, sudoración nocturna.
- Dificultad al tragar, dolor de garganta, dificultad para mantener la calidad de la voz o cambios en la voz.
- Goteo nasal
- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual o incapacidad de controlar la micción.
- Sangre en la orina.
- Dificultad respiratoria especialmente al acostarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardíaca).
- Dificultad para tener una erección.
- Ictus, desmayo, vértigo (trastorno del oído interno que provoca la sensación de que todo da vueltas), pérdida temporal del conocimiento
- Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de aire, náuseas o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio).
- Debilidad muscular, falta de energía.
- Dolor cervical, dolor en el pecho.
- Escalofríos.
- Hinchazón de las articulaciones.
- Flujo biliar del hígado más lento o bloqueado.
- Niveles bajos de fosfato o magnesio en la sangre.
- Dificultad para hablar.
- Daño hepático.
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos.
- Sordera, pitidos en los oídos (tinnitus).
- Dolor en nervios, sensación anormal y desagradable, especialmente al tocar.

- Exceso de hierro en el organismo.
- Sed.
- Confusión.
- Dolor dental.
- Caída que puede causar lesiones.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Hemorragia en el interior del cráneo.
- Problemas circulatorios.
- Pérdida de la visión.
- Pérdida del deseo sexual (libido).
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi).
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del estómago; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (insuficiencia hepática).
- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis).
- Daño en las células de los riñones (llamado necrosis tubular renal).
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar.
- Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Cynthia N. Papiccio
 Farmacéutica
 M.N. N° 15.978
 Laboratorio LKM S.A.
 Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
 Apoderado
 DNI: 32.756.683
 Laboratorio LKM S.A.

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del estómago y/o espalda, que dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas
- Silbidos o pitidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación del tejido de los pulmones.
- Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra Lenalidomida con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la “culebrilla”, una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).
- Rechazo de trasplante de órganos sólidos (tales como riñón, corazón).

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

6) ¿Cómo debo conservar Lenomel® (Lenalidomida)?

Conservar en su envase original, al abrigo de la luz, a temperatura ambiente menor a 25°C.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

7) Información adicional

Donación de sangre:

No debe donar sangre durante el tratamiento ni durante 1 semana después del final del tratamiento.

Niños y adolescentes:

No está recomendado el uso de Lenalidomida en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada y personas con problemas renales:

Si tiene 75 años o más o tiene problemas renales de moderados a graves, su médico le examinará detenidamente antes de iniciar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas:

No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa después de tomar Lenomel® (Lenalidomida).

Lenomel® (Lenalidomida) contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Requisitos especiales para su prescripción:

Debido a la posible toxicidad y para evitar la exposición del feto a Lenalidomida este medicamento solamente está disponible bajo un plan de gestión de riesgo. Bajo este programa, solamente médicos con autoridad de emitir recetas y farmacéuticos pueden suministrar el producto. Además, Lenomel® (Lenalidomida) solamente se debe administrar a pacientes que están registrados y cumplen con todas las condiciones del programa.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.978
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

¿Qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro de Lenomel® (Lenalidomida)?

Laboratorio LKM S.A. facilitará material educativo a los profesionales sanitarios, así como folletos a los pacientes donde se explicará el hecho de que puede ser perjudicial para el feto y se detallarán las medidas que deben adoptarse para que el uso de este medicamento sea seguro.

También proporcionará tarjetas a los pacientes a fin de garantizar que cada paciente adopte las medidas de seguridad apropiadas.

Este folleto resume la información más importante de Lenomel® (Lenalidomida), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar Lenomel® (Lenalidomida) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Lenomel® (Lenalidomida) luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

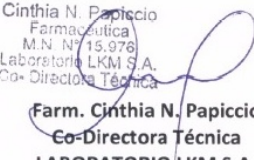
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N° 56.697

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha de la Última Revisión: Diciembre, 2020

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 250 y 500 cápsulas.

Cynthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.976
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica



Farm. Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.



Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-16734343 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.13 09:54:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 09:54:57 -03:00