



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-346-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 16 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-011769-14-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011769-14-6 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 LADEVINA 5 – LADEVINA 10 – LADEVINA 15 – LADEVINA 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, LADEVINA 5: LENALIDOMIDA 5,0 mg – LADEVINA 10: LENALIDOMIDA 10,0 mg – LADEVINA 15: LENALIDOMIDA 15,0 mg – LADEVINA 25: LENALIDOMIDA 25,0 mg; aprobada por Certificado N° 55.192.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LADEVINA 5 – LADEVINA 10 – LADEVINA 15 – LADEVINA 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, LADEVINA 5: LENALIDOMIDA 5,0 mg – LADEVINA 10: LENALIDOMIDA 10,0 mg – LADEVINA 15: LENALIDOMIDA 15,0 mg – LADEVINA 25: LENALIDOMIDA 25,0 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2017-30840650-APN-DERM#ANMAT (rótulo envase primario) – IF-2017-30840324-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 5 mg) – IF-2017-30840055-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 10 mg) – IF-2017-30839761-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 15 mg) – IF-2017-30837605-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 25 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-30841254-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-30841690-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.192, 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.

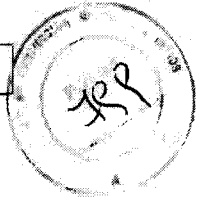
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011769-14-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.16 12:02:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.16 12:02:46 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO



Ladevina® 5
Lenalidomida 5 mg
Cápsulas
Vía oral

Lote:
Vencimiento:

Ladevina® 10
Lenalidomida 10 mg
Cápsulas
Vía oral

Lote:
Vencimiento:

Ladevina® 15
Lenalidomida 15 mg
Cápsulas
Vía oral

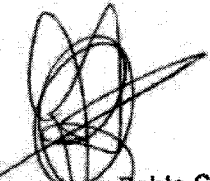
Lote:
Vencimiento:

Ladevina® 25
Lenalidomida 25 mg
Cápsulas
Vía oral

Lote:
Vencimiento:


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Ejecutiva
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 1


Farm. Juan Pablo Cattalini
IE-2017-30840650-APN/DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30840650-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo envase primario 11769-14-6 certif 55192

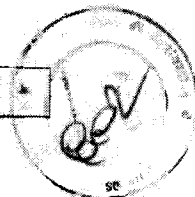
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:25:07 -0300'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:25:08 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO



Ladevina 5
Lenalidomida 5 mg
Cápsulas
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5,0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, en c.s.

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Mantener en su estuche original a temperaturas inferiores 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.**

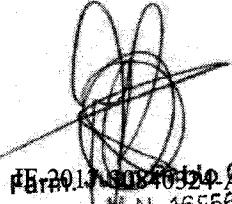
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.192

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 126, 168, 210 y 280 cápsulas.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 4


Dr. Eduardo P. Bruzzone
N.º 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30840324-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

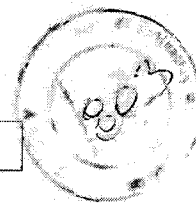
Referencia: rótulo secundario 5 mg 11769-14-6 certif 55192

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:24:13 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:24:17 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**Ladevina 10
Lenalidomida 10 mg
Cápsulas
VÍA ORAL**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10,0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, en c.s.

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Mantener en su estuche original a temperaturas inferiores a 25° C.

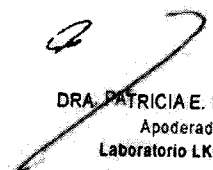
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

**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° 55.192

**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 126, 168, 210 y 280 cápsulas.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


IE 2017-3084055-APN-DTM#ANMAT
Farm. 3084055-APN-DTM#ANMAT
L.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30840055-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo secundario 10 mg 11769-14-6 certif 55192

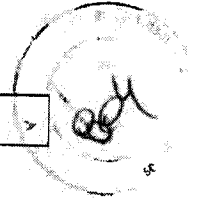
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:23:32 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:23:32 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO



Ladevina 15
Lenalidomida 15 mg
Cápsulas
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15,0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, en c.s.

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Mantener en su estuche original a temperaturas inferiores 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.

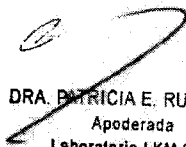
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

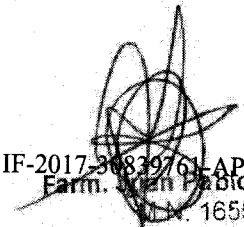
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.192

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 126, 168, 210 y 280 cápsulas.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 3 de 4


IF-2017-30839761-APN-DERM#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cattani
C.N. 16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30839761-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo secundario 15 mg 11769-14-6 certif 55192

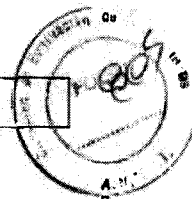
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:22:47 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:22:48 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO



Ladevina 25
Lenalidomida 25 mg
Cápsulas
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25,0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina 102, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, en c.s.

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

En envases por 21 cápsulas.

CONSERVACION

Mantener en su estuche original a temperaturas inferiores 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.

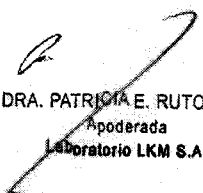
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.192

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**

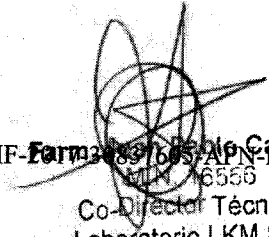
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: **Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico**

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 126, 168, 210 y 280 cápsulas.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A.

Página 4 de 4


IF-Form 3089/655-016-Cattalini
LKM 26556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30837605-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: rótulo secundario 25 mg 11769-14-6 certif 55192

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:16:57 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:17:00 -03'00'

646

PROYECTO DE PROSPECTO

Ladevina 5 / Ladevina 10 / Ladevina 15 / Ladevina 25
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas
VÍA ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Ladevina 5

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida	5,0 mg
Lactosa anhidra	c.s.
Celulosa microcristalina 102	
Croscarmelosa sódica	
Estearato de magnesio	

Ladevina 10


Cada cápsula contiene:

Lenalidomida	10,0 mg
Lactosa anhidra	c.s.
Celulosa microcristalina 102	
Croscarmelosa sódica	
Estearato de magnesio	

Ladevina 15


Cada cápsula contiene:

Lenalidomida	15,0 mg
Lactosa anhidra	c.s.
Celulosa microcristalina 102	
Croscarmelosa sódica	
Estearato de magnesio	


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A.

Ladevina 25

Página 1 de 43


Farm. Juan Pablo Catalini
IF-2017-30841264-APN-SERMI/ANMAT
M.N. 16560
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 43

647

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida	25,0 mg
Lactosa anhidra	c.s.
Celulosa microcristalina	
Croscarmelosa sódica	
Estearato de magnesio	

Código ATC: L04 AX04

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas, análogo de la Talidomida.

INDICACIONES Y USO

- Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo e intermedio-1 vinculados a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

- En monoterapia, está indicado para el mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico que han tenido un trasplante autólogo de células madre.

En terapia combinada, Ladevina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

En combinación con Dexametasona, Ladevina está indicada para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido por lo menos una terapia previa y no han respondido al tratamiento.

- En monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células de manto (LCM) en recaída o refractario.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las del mieloma múltiple, las del linfoma de células de manto y las del síndrome mielodisplásico *in vitro* por delección del cromosoma 5q), potencia la activación de los linfocitos T y de los linfocitos natural killer (NK), aumenta el número de células T/NK, e inhibe las citoquinas proinflamatorias (ej. TNF- α e IL-6). En las células de

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Poderada
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Juan Pablo Catalini
IF-2017-30841254-AR/NO DE REG. ANMAT
18556

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

648

mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación de células y la inducción de la apoptosis.

Farmacocinética

Absorción: En voluntarios sanos, Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, en condiciones de ayuno alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 6 horas después de administrar la dosis. Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos. La concentración máxima (Cmax) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de Lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

Distribución: según estudios publicados la unión *in vitro* de (14C)-Lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% 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.

Metabolismo y excreción: según estudios publicados los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

La mayor parte de Lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o t_{1/2}). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4.

El metabolismo de Lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del

648

AUC. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 mL/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 mL/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La Cmax fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Vía oral. Las cápsulas de Ladevina deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse, ni abrirse, ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferentemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, se deberá saltar esa dosis, (no deben tomarse dos dosis juntas) pero debe tomarse la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM), del síndrome mielodisplásico (SMD) con deleción del 5q y del linfoma de las células del manto (LCM).

Síndrome mielodisplásico (SMD) con deleción del 5q-:

El tratamiento con Lenalidomida no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 0,5 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas es < 25 x 10⁹/l. La dosis recomendada es de 10 mg de Lenalidomida vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia que se considere relacionada con Lenalidomida.

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 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

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

IF-2017-50841257-AP-ADM-356
Farm. Juan Pablo Catalini
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 4 de 43

Trombocitopenia

650

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ en al menos dos ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Reiniciar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Neutropenia

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reiniciar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de 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 Lenalidomida.

Mieloma múltiple (MM)

Pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico que han tenido un trasplante autólogo de células madre

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

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días, que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Luego de 3 ciclos de mantenimiento con Lenalidomida, si se tolera la dosis, la misma se puede aumentar a 15 mg por vía oral una vez al día.

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

651

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)	

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

Trombocitopenia

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reiniciar Ladevina al nivel de dosis -1 una vez al día.
Para cada caída por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día.

Neutropenia

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA ^a
Caen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reiniciar Ladevina al nivel de dosis -1 una vez al día.
Para cada caída posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día.

^aSegún criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, incorporar el factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Ladevina en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de Dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento combinado con Dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

652

El tratamiento con Lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/L$.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento:

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	-

^aSe puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

Trombocitopenia

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $< 25 \times 10^9/l$	Interrumpir la administración de Ladevina durante el resto del ciclo ^a .
Regresan a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo.

^aSi se produce una toxicidad limitante de la dosis luego del día 15 de un ciclo, interrumpir la administración de Lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.

Neutropenia

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Primero caen a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $\geq 1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reiniciar Ladevina a la dosis inicial una vez al día.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reiniciar Ladevina al nivel de dosis -1 una vez al día.
Por cada caída posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reiniciar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

En caso de toxicidad hematológica, Ladevina podrá volver a administrarse 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: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al inicio de un nuevo ciclo).

Ladevina en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con Ladevina en pacientes que no son candidatos para un trasplante

El tratamiento con Ladevina no debe iniciarse si el RAN es $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$.

La dosis inicial recomendada de Ladevina es de 10 mg, 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. Aquellos pacientes que completen un total de 9 ciclos o que no puedan completar el tratamiento combinado debido a intolerancia, se tratan con Lenalidomida en monoterapia tal como se indica a continuación: 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	-	0,25 mg/kg

^aSi la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, incorporar el factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Trombocitopenia

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Primero caen a $< 25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $\geq 25 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina y Melfalán al nivel de dosis -1.
Para cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día.

Neutropenia

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A.

Página 8 de 43

IF-2017-3084
 Farm. Juan Pablo Carrara
 M.N. 16556
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.

654

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Primero caen a $<0,5 \times 10^9/l$ ^a	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y neutropenia es la única toxicidad	Reiniciar Ladevina a dosis inicial, una vez al día.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis	Reiniciar Ladevina al nivel de dosis -1 una vez al día.
Para cada caída posterior $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

^a Si el sujeto no ha recibido tratamiento con G-CSF, iniciar tratamiento con G-CSF. El día 1 del siguiente ciclo continuar con G-CSF según sea necesario y mantener la dosis de lenalidomida si la neutropenia fue la única TLD. De no ser así, reducir un nivel de dosis al comenzar el siguiente ciclo.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

El tratamiento con 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 $<30 \times 10^9/l$.

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 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, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente, qué dosis de Dexametasona utilizar.

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	ACCION RECOMENDADA
----------------------	--------------------

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apothecaria
Laboratorio LKM S.A.

Página 9 de 43

Farm. Juan Pablo Catalini
IF-2017-30841254-ARN-DEAM#ANMAT
M.N. 18538

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 9 de 43

65

Primero caen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $>30 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al nivel de dosis -1.
Para cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina 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

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Primero caen a $<0,5 \times 10^9/l^a$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y neutropenia es la única toxicidad	Reiniciar Ladevina a dosis inicial, una vez al día.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis	Reiniciar Ladevina al nivel de dosis -1 una vez al día.
Para cada caída posterior $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

Linfoma de células de manto (LCM)

La dosis inicial recomendada de Ladevina es de 25 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos de 28 días.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

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 una vez al día 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

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Poderada
 Laboratorio LKM S.A.

IF-2017-30841254-AR
 Firmado por Juan Ramón A. Chialini
 M.N. 16354
 Co-Director Técnico
 Laboratorio LKM S.A.
 página 10 de 43

Nivel de dosis-5	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días 5 mg en días alternos en los días del 1 al 21, cada 28 días
------------------	--

Trombocitopenia

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Primero caen a $<50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Regresan a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Para cada caída posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Regresan a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar dosis inferiores al nivel -5.

Neutropenia

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Primero caen 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 $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Regresan a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Para cada caída 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 disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Ladevina.
Regresan a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar Ladevina al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5) una vez al día. No administrar dosis inferiores al nivel -5.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 11 de 43

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

IF-2017-60871234-APN-DEEM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

página 11 de 43

657

Reacción de exacerbación tumoral

En pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2, se puede continuar el tratamiento con Lenalidomida sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, según el criterio del médico. En pacientes con una RET de grado 3 o 4, suspender el tratamiento con Lenalidomida hasta que la RET remita a grado ≤ 1 y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la RET de grado 1 y 2.

Todas las indicaciones

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

En caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3, considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con Lenalidomida. Se debe suspender el tratamiento con 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 fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

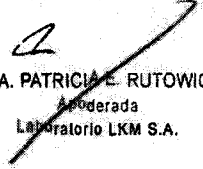
Por motivos de seguridad, no usar Lenalidomida en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta menos de 18 años.

Pacientes Geriátricos

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años, 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.

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.

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


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Aprobada
Laboratorio LKM S.A.

Página 12 de 43

Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2017-308417-AP-01-2017-ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 12 de 43

65B

Evaluar detenidamente a los pacientes de 75 años y mayores con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico antes de considerar el tratamiento. En los pacientes mayores de 75 años tratados con 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.

Para el caso de los pacientes mayores de 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona, no se propone ningún ajuste de la dosis.

Para el caso de los pacientes de 75 años y mayores con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico 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: pacientes 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 entre estos pacientes y los más jóvenes; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.

Síndromes mielodisplásicos

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 más jóvenes.

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 más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Ladevina se excreta principalmente por vía renal sin metabolizarse, por lo cual se recomienda ajustar la dosis inicial para que la exposición al fármaco sea

adecuada en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes sometidos a diálisis. OSP

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 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 y Linfoma de Células del Manto

Función renal (CLcr)	Ajuste de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ 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 o 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. Cuando se realiza diálisis, la dosis debe administrarse luego de la misma.

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

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajuste de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez al día (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

66P

Insuficiencia renal terminal (CLcr<30 ml/min, requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Cuando se realiza diálisis, la dosis debe administrarse luego de la misma.		

*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, se recomiendan estas etapas de reducción de la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento.

Luego de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, el ajuste de la dosis de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad al tratamiento de cada paciente.

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.

CONTRAINDICACIONES

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

EMBARAZO

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

En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

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

661

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. (La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.)
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Asesoramiento

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

- Comprende el riesgo teratógeno esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Lenalidomida.

Como medida de precaución, los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 16 de 43

IF-2017-30841254-APAL/TERM#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16536
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 16 de 43

- 662
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación 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 queda embarazada mientras él toma Lenalidomida o poco después de haber dejado de tomarla, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista 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 utilizar un método anticonceptivo efectivo desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con Lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Comprimidos de progesterona, inhibidores de la ovulación (desogestrel)

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Moderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 17 de 43

Farm. Juan Pablo Battalini
IF-2017-30841254-388-DESM-DESM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 17 de 43

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman Lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto que toman Lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente.

El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con Dexametasona.

Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar Lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con Lenalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Agropecuaria
Laboratorio LKM S.A.

Página 18 de 43

Farm. Juan Pablo Cantalini
M.N. 12554
IF-2017-30814251-PRO-IPDERM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

página 18 de 43

664

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

Precauciones adicionales

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil - Anticonceptivos- Varones tratados con Lenalidomida

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Si una mujer tratada con Lenalidomida queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Si un paciente varón toma Lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

En el caso de pacientes varones que toman Lenalidomida, se ha demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles bajos durante el tratamiento y es indetectable luego de los 3 días posteriores a la suspensión del medicamento en sujetos sanos.

Los varones, deben evitar donar semen, al menos hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento.

Embarazo

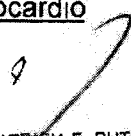
La Lenalidomida **está contraindicada durante el embarazo.**

Lactancia

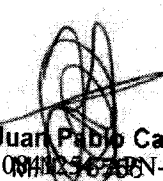
Se desconoce si Lenalidomida se excreta en la leche materna, por lo tanto, como precaución, debe interrumpirse el amamantamiento durante el tratamiento con Lenalidomida.

Trastornos cardiovasculares

Infarto de Miocardio


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 19 de 43


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2017-3084125678N-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 19 de 43

665

En pacientes que reciben Lenalidomida, se han notificado casos de infarto de miocardio, más comúnmente en los que poseían factores de riesgo, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con Lenalidomida y Dexametasona. Este tipo de pacientes, incluyendo la trombosis previa, deben ser intensamente controlados y se deben tomar las medidas necesarias para minimizar los que son modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Tromboembolismo venoso y arterial

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), 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 TVP y 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 TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 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 debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o inhibidores de la vitamina K, como la warfarina y el acenocumarol, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente. La aspirina en dosis bajas (80-100 mg) puede utilizarse como trombopprofilaxis en pacientes sin riesgo trombótico aumentado.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté 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 Lenalidomida.

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.

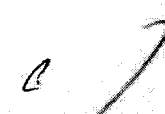
Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis. La administración concomitante de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con cuidado.

Insuficiencia renal

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

Función tiroidea


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 21 de 43

Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 15516
Co. Director Técnico
IF-2017-00841234-4-PR-DEPM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

página 21 de 43

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

667

Neuropatía periférica

La Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se ha observado un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de Lenalidomida en el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a que la Lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han observado casos de SLT y de reacción de exacerbación tumoral (RET) con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y con poca frecuencia en pacientes con linfomas, que fueron tratados con Lenalidomida. Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Carga tumoral y reacción de exacerbación tumoral (RET)

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. Se recomienda evaluar estrechamente a los pacientes para detectar una RET. Los pacientes que posean un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio, pueden correr riesgo de RET.

Segundas neoplasias malignas primarias

En pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida/Dexametasona, se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP. Los médicos deben evaluar a los pacientes antes y durante el tratamiento, usando pruebas de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 22 de 43

Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2017-3084124-NA-PS-DE-ERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 22 de 43

668

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Ladevina 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.

Unidades terapéuticas sin usar

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

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que presentaron reacciones alérgicas previas con Talidomida deberán ser monitorizados, ya que se ha descrito la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y Talidomida.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS. Debe suspenderse el tratamiento con Lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o DRESS, y no deberá reiniciarse el tratamiento aun cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Deberá considerarse la interrupción o suspensión de Lenalidomida en el caso de otro tipo de reacciones cutáneas dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con Talidomida no deberán recibir Lenalidomida.

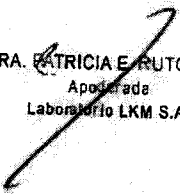
Progresión a leucemia mieloide aguda en SMD de riesgo bajo e intermedio-1

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 delección (5q).

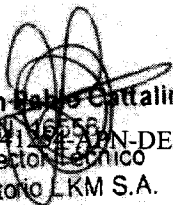
Progresión a otras neoplasias malignas en el linfoma de células del manto

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.

Trastornos hepáticos


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostada
Laboratorio LKM S.A.

Página 23 de 43


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2017-30841152-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 23 de 43

668

Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Aún no se conocen los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, se han detectado como posibles factores de riesgo una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas o un tratamiento con antibióticos.

Frecuentemente, se han reportado resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, en general, asintomáticos y reversibles después de la suspensión del tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar la administración de Lenalidomida a dosis más bajas.

Dado que Lenalidomida se elimina principalmente por vía renal, en pacientes con insuficiencia renal se podrían ver modificados los niveles plasmáticos de Lenalidomida, y en consecuencia un aumento del riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad, por eso, es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar mayor frecuencia en estos efectos adversos. 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 a insuficiencia hepática.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, como por ejemplo neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con Lenalidomida en combinación con Dexametasona que con Melfalán/Prednisona/Talidomida 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 trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés). 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. 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.

Cataratas

DRA. PATRICIA E. BUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 24 de 43

Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2017-308417-ANMAT-35
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 24 de 43

670

Se recomienda un control periódico de la capacidad visual, ya que se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben Lenalidomida en combinación con Dexametasona, en particular cuando se administran durante largos periodos de tiempo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han evaluado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser pequeña o moderada. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Anticonceptivos orales

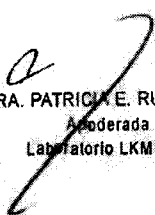
Según estudios publicados no se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La Lenalidomida no es un inductor enzimático, sin embargo, la Dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores.

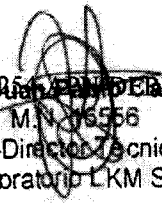
No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

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

Warfarina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.


IF-2017-30841056-FARMACIA MATAMOROS
M. 06556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 25 de 43

671

warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con Dexametasona). La Dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de Lenalidomida incrementó la exposición plasmática de Digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%].

Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con Dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con Lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de Digoxina.

Estatinas

Cuando se administran estatinas con Lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis. Es recomendable el monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos

La coadministración de Lenalidomida (un sustrato de la Gp-P), con inhibidores de la Gp-P conocidos (ciclosporina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, quinidina, verapamilo) puede aumentar sus niveles plasmáticos y, en consecuencia, su toxicidad. Si se debe administrar este tipo de combinación, se debe monitorear estrechamente a los pacientes por si presentan efectos adversos.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogenicidad: No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Lenalidomida.

Mutagénesis: Lenalidomida no indujo la mutación en la prueba de Ames, aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, o mutación en el locus timidina kinasa (tk) de células de linfoma de ratón L5178Y. Lenalidomida no incrementó la transformación morfológica en ensayo de embrión de Hámster sirio ni indujo los micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de médula ósea de ratas macho.

672

Fertilidad: Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, con administración de Lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg, sobre la base del área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Dentro de las reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de Lenalidomida se encuentra el síndrome de lisis tumoral, el síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y angioedema.

Reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos

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 ($\geq 5\%$) con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron:

- Neumonías
- Infección pulmonar

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 resultados de otros estudios clínicos, 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 a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona (tratamiento continuo y tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas) que con Melfalán/Prednisona/Talidomida fueron:

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

613

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia: 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 %) fueron:

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia 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

Según estudios publicados en dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de Lenalidomida/Dexametasona, y 351 con la combinación de Placebo/Dexametasona.

Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con Lenalidomida/Dexametasona que con la combinación de placebo/Dexametasona fueron:

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con el grupo tratado con Placebo/Dexametasona, fueron: 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 realizados, 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. La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir

074

durante las primeras 16 semanas de tratamiento con Lenalidomida. 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 estudios clínicos de fase II realizados, las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia fueron:

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


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 %).

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia, teniendo en cuenta el orden 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 $< 1/1.000$) y
- Muy raras ($< 1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas).

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


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apostrada
Laboratorio LKM S.A.

Página 29 de 43


IF-2017-0841 Juan Ramón Catalán INMAT
MEX-16556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 29 de 43

675

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones (Infestación es invasión por parásitos. Bacterias, virus y hongos, son infecciones)	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis, gripe, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, rinitis <u>Frecuentes</u> Infección, infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección neutropénica <u>Frecuentes</u> Sepsis, bacteriemia, infección pulmonar, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis, gripe, gastroenteritis, herpes zóster, infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, linfopenia	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia*, neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, 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
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> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas <u>Frecuentes</u> Vómitos, dolor abdominal superior	<u>Frecuentes</u> Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	<u>Muy frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática

676

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantema, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantema, 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

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

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones (Infestación es invasión por parásitos. Bacterias, virus y hongos, son infecciones)	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide	<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> Trombocitopenia, neutropenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica

677

	autoinmune, anemia hemolítica	Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso Frecuentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación	Frecuentes Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Depresión, insomnio Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio	Frecuentes Accidente cerebrovascular, mareos, síncope Poco frecuentes Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes Cataratas , visión borrosa Frecuentes Disminución de la agudeza visual	Frecuentes Cataratas Poco frecuentes Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), Tinnitus	
Trastornos cardiacos	Frecuentes Fibrilación auricular, bradicardia Poco frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica

678

Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <u>Frecuentes</u> Vasculitis <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, epistaxis	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio, disnea
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiflitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático	<u>Frecuentes</u> Colestasis, pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, prurito <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo

67R

	<p>musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia</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>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>	<p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Necrosis tubular renal</p>
<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Disfunción eréctil</p>	
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</p>	<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>Frecuentes</u></p> <p>Fatiga, pirexia, astenia</p>
<p>Exploraciones complementarias</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Aumento de la proteína C reactiva</p>	
<p>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Contusión, caídas</p>	

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
<p>Infecciones e infestaciones (Infestación es invasión por parásitos. Bacterias, virus y hongos, son infecciones)</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)</p>	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Neumonía</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), bronquitis</p>

4
 DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
 Apoderada
 Laboratorio LKM S.A

IF 2017-3884-2511a-2-01-01-01#ANMAT
 18556
 Director Técnico
 página 34 de 43
 LKM S.A.

688

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 endocrinos	<u>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
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	
Trastornos cardíacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca
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> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen) <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea, dolor dental, náuseas
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	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda

681

del tejido conjuntivo	musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia <u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia	
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

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

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones (Infestación es invasión por parásitos. Bacterias, virus y hongos, son infecciones)	<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 (incluyendo 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, anemia, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia, neutropenia, anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, leucopenias

602

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, disminución del apetito, pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Deshidratación	<u>Frecuentes</u> Deshidratación, hipocalcemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatía periférica, disgeusia, cefalea	<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, 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
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, debilidad muscular, dolor en las extremidades	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor en las extremidades, 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, astenia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	<u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, astenia

Tabla 5: Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con Lenalidomida 27

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones (Infestación es invasión por parásitos. Bacterias, virus y hongos, son infecciones)	<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 (incluyendo 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 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 hepato biliares	<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> Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y

624

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 trasplante autólogo de células madre tratados con mantenimiento con Lenalidomida*

Según estudios clínicos publicados, 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.

- *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 de grado 4 (8,5 % en tratamiento continuo y tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas), en comparación con Melfalán/Prednisona/Talidomida (15 %). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en tratamiento continuo y tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas en comparación con 0,7 % en Melfalán/Prednisona/Talidomida).

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 tratamiento continuo y tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas), en comparación con Melfalán/Prednisona/Talidomida (11 %).

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

685

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. Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de grado 4.

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.

- *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%, 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*

La 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, según estudios clínicos de fase III). 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, según estudios clínicos reportados de fase III).

- *Pacientes con linfoma de células del manto*

La 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, según estudios clínicos de fase III). 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.

606

Tromboembolismo venoso

La combinación de Lenalidomida y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple y en menor medida en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona o en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con Lenalidomida en monoterapia, se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquéllos 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, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y Talidomida.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de SSJ (síndrome de Stevens-Johnson) y NET (Necrosis Epidérmica Tóxica). Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con Talidomida no deberán 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.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 41 de 43

IF 2017-3081-25-000-SABERINI
M. N. 16295
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 41 de 43

687

Leucemia mieloide aguda

Mieloma múltiple: se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que fueron tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de Melfalán y trasplante autólogo de células madre. 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: 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.

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.

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.

SOBREDOSIS

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, en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 400 mg. La

688

toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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

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

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

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

CONSERVACION

Mantener en su estuche original a temperaturas inferiores a 25° C.

PRESENTACION

En envases por 21 cápsulas.

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° 55.192**

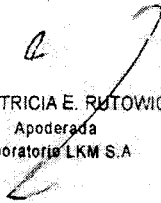
Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.

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

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha de revisión última: Octubre 2017

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 126, 168, 210 y 280 cápsulas.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 43 de 43


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

IF-2007-3084054-APND-
Laboratorio LKM S.A.

página 43 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30841254-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: prospectos 11769-14-6 certif 55192

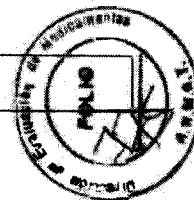
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:26:41 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:26:44 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE



Ladevina 5 / Ladevina 10 / Ladevina 15 / Ladevina 25
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas
VÍA ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Esta Información para el Paciente no sustituye el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

¿Qué es Ladevina y para qué se utiliza?

Qué es Ladevina

Ladevina contiene el principio activo Lenalidomida. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan a cómo funciona el sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Ladevina

- Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo e intermedio-1 vinculados a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

- En monoterapia, está indicado para el mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico que han tenido un trasplante autólogo de células madre.

En terapia combinada, Ladevina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con MM sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

En combinación con Dexametasona, Ladevina está indicada para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido por lo menos una terapia previa y no han respondido al tratamiento.

- En monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células de manto (LCM) en recaída o refractario.

¿Cómo actúa Ladevina?

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 8

Farm. Juan Pablo Cattalini
M. 2017-3084698-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 8



Ladevina actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer. Actúa de diversas formas:

- detiene el desarrollo de las células cancerosas.
- detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer.
- estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Ladevina?

Quiénes no deben tomar Ladevina

- No tome Ladevina si está embarazada, planea quedar embarazada, o queda embarazada durante el tratamiento con Ladevina.
- No tome Ladevina si es alérgico a algo que éste contiene. Consulte la lista completa de los ingredientes de Ladevina en la sección "¿Cuáles son los ingredientes de Ladevina?".

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar 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 zoster 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 o problemas respiratorios
- ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción en la cara o generalizada, enrojecimiento de la piel, fiebre alta, síntomas de tipo gripal, nódulos linfáticos engrosados

Interacciones con otros medicamentos

La Lenalidomida puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona la Lenalidomida. En concreto, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar
- medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, tales como la digoxina
- medicamentos que se utilizan como anticoagulantes, tales como la warfarina

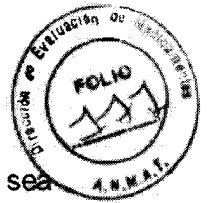
Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 2 de 8

IF-2017-30841690-ANMAT
Farm. Juan Pedro Cattani

M.D. 6356
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 2 de 8



Mujeres

- No debe tomar Ladevina si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
- No se debe quedar embarazada mientras toma Ladevina. Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Ladevina, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

Hombres

- Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Ladevina, debe informar inmediatamente a su médico.
- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia

No amamantar mientras se encuentre tomando Ladevina, ya que se desconoce si Ladevina pasa a la leche materna en humanos.

Anticoncepción

Las pacientes femeninas no deben quedar embarazadas:

- Por 4 semanas antes de comenzar con Ladevina;
- Mientras toman Ladevina;
- Durante interrupciones en el tratamiento con Ladevina;
- Por 4 semanas después de dejar Ladevina.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Debe realizar una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Ladevina. Debe repetir durante el tiempo que dure el tratamiento, cada 4 semanas una prueba de embarazo si su ciclo menstrual es regular o cada quince días si su ciclo es irregular. Si no tiene su período o tiene sangrado inusual, deberá realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento médico.
- 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.

Si queda embarazada mientras toma Ladevina, deje de tomarlo de inmediato y llame a su profesional de la salud.

Pacientes masculinos:

Teniendo en cuenta que Ladevina pasa al semen:

- Si su pareja está embarazada o puede quedarse 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 done esperma mientras toma Ladevina, durante cualquier interrupción de su tratamiento, ni durante 4 semanas después de dejar de tomarlo. Si una mujer queda embarazada con su esperma, el bebé puede estar expuesto a Ladevina y puede nacer con defectos congénitos.

Conducción y uso de máquinas

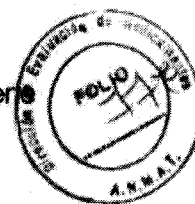
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ

ApoDERADA
Laboratorio LKM S.A.

Página 3 de 8

IF-2017-00841690-000000000000-2017-000000000000-000000000000
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 3 de 8



Si después de tomar Ladevina se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa, no conduzca ni utilice máquinas.

Ladevina contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

- **Ladevina genera bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia).**

Ladevina causa un bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Puede necesitar una transfusión de sangre o determinados medicamentos si su recuento sanguíneo baja mucho. Si está siendo tratado por mieloma múltiple, su recuento sanguíneo debe ser controlado cada 2 semanas por las primeras 12 semanas y luego en forma mensual de ahí en adelante. Si, en cambio, está siendo tratado por MDS, su recuento sanguíneo debe controlarse semanalmente durante las primeras 8 semanas, y por lo menos en forma mensual durante los meses posteriores.

- **Mayor posibilidad de coágulos de sangre en venas y en los pulmones.**

Llame a su médico o consiga asistencia médica de emergencia de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:

- falta de aire;
- dolor en el pecho;
- hinchazón en brazos o piernas.

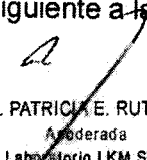
Informe a su médico si tiene antecedentes de problemas hepáticos.

¿Cómo debo tomar Ladevina?

Cuando Ladevina 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 Ladevina 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 sola.

- Tome Ladevina exactamente como le indica el médico. De ser posible, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos.
- Antes de prescribir Ladevina, el médico:
 - le explicará el Programa de Minimización de Riesgos;
 - le hará firmar el Formulario de Consentimiento Informado entre el médico y el paciente.
- Ingiera las cápsulas de Ladevina enteras con agua una vez por día. **No rompa, mastique o abra las cápsulas.**
- No abra las cápsulas de Ladevina ni las toque más de lo necesario. Si toca una cápsula rota o la droga de la cápsula, lave la zona del cuerpo que estuvo en contacto con la cápsula con agua y jabón.
- Si se olvida de tomar una dosis de Ladevina y pasaron menos de 12 horas de su horario habitual tómela tan pronto como lo recuerde ese día. Si pasaron más de 12 horas, saltee esa dosis y tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual. **No tome 2 dosis al mismo tiempo.**


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 4 de 8

IF-2017-30841890-APN-**DERM**#ANMAT
Farm. Juan Pablo Cattalini
1117 6556
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 4 de 8



- Si toma demasiado Ladevina o una sobredosis, llame a su médico o al centro de control de intoxicaciones de inmediato.

¿Qué debo evitar mientras tomo Ladevina?

- **Mujeres: No quede embarazada y no amamante** mientras está tomando Ladevina.
- **Hombres: No done esperma.**
- No comparta Ladevina con otras personas. Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- **No done sangre** durante el tratamiento ni durante 1 semana después del final del tratamiento.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ladevina?

Efectos adversos graves muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

La Lenalidomida puede reducir el número de glóbulos blancos y también de plaquetas, lo que puede dar lugar a trastornos hemorrágicos, como hemorragia nasal y moretones. También puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis). Por lo tanto:

Usted debe informar inmediatamente a su médico si experimenta:

- fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección
- hemorragia o hematoma no debidos a una lesión
- dolor en el pecho o en las piernas
- dificultad para respirar

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Disminución del número de glóbulos rojos, lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, vómitos, calambres musculares, dolores musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, cansancio, hinchazón generalizada que incluye hinchazón de los brazos y las piernas
- Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos y escalofríos
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor, cambios en el sabor de las cosas
- Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de respiración, sensación de malestar o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio)
- Disminución del apetito
- Niveles bajos de potasio en la sangre
- 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
- Infección del pulmón y de las vías respiratorias altas, dificultad respiratoria

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 5 de 8

IF-2017-30846-99-APN-DERM-#ANMAT
M.N. 19536
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 5 de 8



- Visión borrosa
- Opacidad del ojo (cataratas)
- Problemas de riñón
- 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)
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Dolor de estómago
- Cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Sinusitis
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos
- Aumento del dolor, tamaño del tumor, enrojecimiento alrededor del tumor
- Aumento o disminución de la tensión, latido cardíaco lento, rápido o irregular
- Oscurecimiento del color de la piel
- Erupciones cutáneas, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel
- Urticaria, picor, aumento de la sudoración, deshidratación
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca, dificultad al tragar
- Acidez de estómago
- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual (que puede ser un síntoma de insuficiencia renal), sangre en la orina
- Dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardíaca)
- Dificultad para tener una erección
- Ictus, desmayo
- Debilidad muscular
- Hinchazón de las articulaciones
- Cambios en la hormona tiroidea en la sangre, niveles bajos de calcio, fosfato o magnesio en la sangre
- Depresión
- Sordera
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos
- Pitidos en los oídos (tinnitus)
- Exceso de hierro en el organismo
- Sed
- Confusión
- Dolor dental
- Pérdida de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

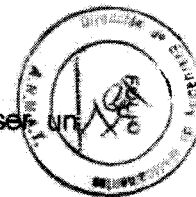
- Hemorragia en el interior del cráneo
- Problemas circulatorios
- Pérdida de la visión
- Pérdida del deseo sexual (libido)
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi)
- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis)

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 6 de 8

IF-2017-30841690-APN-DERM#ANMAT
Farm. Juan B. Castelli

Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 6 de 8



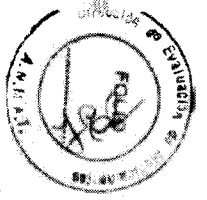
- Orinar mucho más o mucho menos de lo habitual, lo que puede ser un síntoma de un tipo de problema renal (llamado necrosis tubular renal)
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Reacción alérgica grave que puede comenzar como un exantema 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)
- 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 y, algunas veces, la muerte.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- 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.
- 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 (trastorno hepático).
- 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).
- Erupción disseminada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas del hígado, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármaco con eosinofilia)



síntomas sistémicos, también conocida como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos). Deje de utilizar Lenalidomida si desarrolla estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica inmediatamente.

¿Cómo debo almacenar Ladevina?

Almacene Ladevina a temperaturas inferiores a 25°C, en su envase original. Conserve Ladevina y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿Cuáles son los ingredientes de Ladevina?

Ingrediente activo: Lenalidomida.

Ingredientes inactivos: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Información general sobre Ladevina

Esta "Información para el Paciente" da un resumen de la información más importante acerca de Ladevina. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico información sobre Ladevina escrita para los profesionales de la salud.

Presentación

En envases por 21 cápsulas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 4808-2655

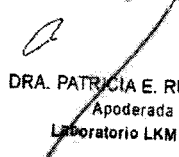
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está disponible en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N°: 55.192

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

Fecha de última revisión: Octubre 2017

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 7 y 28 cápsulas y para UHE 126, 168, 210 y 280 cápsulas.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 8 de 8


IF-2017-30841690-AR-DE-ANMAT
Farm. José Paulo Cattarini
N.º 10558
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30841690-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 11769-14-6 certif 55192

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.01 12:27:47 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.01 12:27:47 -03'00'