Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0989

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014127-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0989

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0989

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LEDAMIN y nombre/s genérico/s LENALIDOMINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS ASPEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0989

CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-014127-09-3

DISPOSICIÓN Nº: **0989**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0989

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

Nombre comercial: LEDAMIN.

Nombre/s genérico/s: LENALIDOMINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO ECZANE PHARMA SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (1).

Nombre Comercial: LEDAMIN 5 MG.

Clasificación ATC: L01XX.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 5.00 MG de LENALIDOMIDA.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0989

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 5.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.02 MG, CROSCARMELOSA 4.80 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 20.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 80.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (2).

Nombre Comercial: LEDAMIN 10 MG.

Clasificación ATC: LO1XX.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 10.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0989

Genérico/s: LENALIDOMIDA 10.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, CROSCARMELOSA 9.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 40.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 160.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (3).

Nombre Comercial: LEDAMIN 15 MG.

Clasificación ATC: LO1XX.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 15.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 15.00 MG.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0989

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.60 MG, CROSCARMELOSA 14.40 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 240.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (4).

Nombre Comercial: LEDAMIN 25MG.

Clasificación ATC: LO1XX.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 25.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 25.00 MG.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0989

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.00 MG, CROSCARMELOSA 20.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 244.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 0989

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0989

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0989

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

9. PROYECTO DE RÓTULOS

LEDAMIN 5 MG
(LENALIDOMIDA)
ENVASE X 21 CÁPSULAS

Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.

Composición

Cada cápsula contiene (mg/comp):

MATERIA PRIMA	**FÓRMULA UNITARIA (mg/cap)**
Lenalidomida	5,000
Lactosa anhidra	80,000
Celulosa microcristalina	20,000
Croscarmelosa	4,800
Estearato de Magnesio	0,200

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto en sitio al abrigo de la luz, seco y hasta 25 ° C de temperatura.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

0989

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

LEDAMIN 10 MG
(LENALIDOMIDA)
ENVASE X 21 CÁPSULAS

Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.

Composición

Cada cápsula contiene (mg/comp):

MATERIA PRIMA	**FÓRMULA UNITARIA (mg/cap)**
Lenalidomida	10,000
Lactosa anhidra	160,000
Celulosa microcristalina	40,000
Croscarmelosa	9,600
Estearato de Magnesio	0,400

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto en sitio al abrigo de la luz, seco y hasta 25 º C de temperatura.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

0989

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

LEDAMIN 15 MG
(LENALIDOMIDA)
ENVASE X 21 CÁPSULAS

Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.

Composición

Cada cápsula contiene (mg/comp):

MATERIA PRIMA	**FÓRMULA UNITARIA (mg/cap)**
Lenalidomida	15,000
Lactosa anhidra	240,000
Celulosa microcristalina	60,000
Croscarmelosa	14,400
Estearato de Magnesio	0,600

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto en sitio al abrigo de la luz, seco y hasta 25 ° C de temperatura.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

0989

A.N.M.A.T.
FOLIO
812
MESA DE ENTRADAS

LEDAMIN 25 MG
(LENALIDOMIDA)
ENVASE X 21 CÁPSULAS

Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.

Composición

Cada cápsula contiene (mg/comp):

MATERIA PRIMA	**FÓRMULA UNITARIA (mg/cap)**
Lenalidomida	25,000
Lactosa anhidra	244,000
Celulosa microcristalina	60,000
Croscarmelosa	20,000
Estearato de Magnesio	1,000

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto en sitio al abrigo de la luz, seco y hasta 25 ° C de temperatura.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T.
FOLIO
813
MESA DE ENTRADAS

8. PROYECTO DE PROSPECTO

LEDAMIN
(LENALIDOMIDA)

Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada cápsula de 5 mg contiene (mg/cápsula):

MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg/cap)
Lenalidomida	5,000
Lactosa anhidra	80,000
Celulosa microcristalina	20,000
Croscarmelosa	4,800
Estearato de Magnesio	0,200

Cada cápsula de 10 mg contiene (mg/cápsula):

MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
Lenalidomida	10,000
Lactosa anhidra	160,000
Celulosa microcristalina	40,000
Croscarmelosa	9,600
Estearato de Magnesio	0,400

Cada cápsula de 15 mg contiene (mg/cápsula):

MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
Lenalidomida	15,000
Lactosa anhidra	240,000
Celulosa microcristalina	60,000
Croscarmelosa	14,400
Estearato de Magnesio	0,600

Cada cápsula de 25 mg contiene (mg/cápsula):

MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg/cap)
Lenalidomida	25,000
Lactosa anhidra	244,000
Celulosa microcristalina	60,000
Croscarmelosa	20,000
Estearato de Magnesio	1,000

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 814 MESA DE ENTRADAS

ACCION TERAPEUTICA:
Inmunomodulador

DATOS CLÍNICOS
Indicaciones terapéuticas
Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
Posología y forma de administración
El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).
Administración
Las cápsulas de Lenalidomida deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

Dosis recomendada
La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 1,0 x 109/l, y/o si el recuento de plaquetas es < 75 x 109/l o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es < 30 x 109/l.
Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento
Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con lenalidomida.
• Etapas de reducción de la dosis

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

• Recuento de plaquetas
Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a < 30 x 109/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 30 x 109/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1
Con cada disminución posterior a < 30 x 109/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 30 x 109/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

• Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)
Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a < 0,5 x 109/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 109/l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a ≥ 0,5 x 109/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 109/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 109/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

5 mg una vez al día.

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

Pacientes pediátricos

Lenalidomida no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver sección Propiedades farmacodinámicas). El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal leve (CLcr ≥ 50 ml/min)	25 mg una vez al día (Dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada diálisis

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

Contraindicaciones

• Mujeres embarazadas.

• Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia).

• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, no puede descartarse un efecto teratógeno de lenalidomida.

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

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

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

• Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año*.

• Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.

• Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.

• Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las siguientes condiciones:

• Comprende el potencial riesgo teratógeno 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.

Mirlam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 216 MESA DE ENTRADAS

• 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 tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
• Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
• Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida.
En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:
• Comprender el potencial riesgo teratógeno si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.
• Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.
El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:
• La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
• La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.
Anticoncepción
Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.
Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:
• Implante
• Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
• Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
• Ligadura de trompas
• Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
• Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (p. ej. desogestrel)
Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
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.
Antes de iniciar el tratamiento
Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con lenalidomida.
Seguimiento y finalización del tratamiento
Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.
Varones

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 317 ENTRADA DE ENTRADAS

Se desconoce si lenalidomida está presente en el semen. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Precauciones adicionales

Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Lenalidomida se debe dispensar en un plazo máximo de 7 días después de la prescripción.

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

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

Material educativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la potencial teratogenicidad de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del posible riesgo teratógeno y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Tromboembolismo venoso

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) (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas). 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 13 g/dl. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo 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.

Neutropenia y trombocitopenia

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección Reacciones adversas). En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona; ver sección Reacciones adversas). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección Posología y forma de administración). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver sección Reacciones adversas). 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 (ver sección Posología y forma de administración).

Debe efectuarse un hemograma completo para monitorizar posibles citopenias, incluyendo fórmula leucocitaria, plaquetas, hemoglobina y hematocrito, al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida, y posteriormente cada mes.

Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Posología y forma de administración).

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 818 MESA DE ENTRADAS

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.
Intolerancia a la lactosa
Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Cápsulas sin usar
Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

Anticonceptivos orales
No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia).
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-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 resultó en un aumento de 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.
Embarazo y lactancia
Embarazo (ver también secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. No puede descartarse el efecto teratógeno de lenalidomida.
No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a lenalidomida durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embriofetal (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, lenalidomida está contraindicada durante el embarazo.
Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.
En cuanto a los pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo.
Lactancia
Se desconoce si lenalidomida se excreta a la leche humana. Por lo tanto, la lactancia materna debe suspenderse durante el tratamiento con lenalidomida.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser pequeña o moderada. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.
Reacciones

LORENA VERA BRANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Miriam Paloma Juárez
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 319 DE ENTRADAS

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objeto de estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con placebo/dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (39,7%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con placebo/dexametasona (70,4%).
325 (92%) pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con placebo/dexametasona.
Las reacciones adversas más graves fueron:
• Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.).
• Neutropenia de grado 4 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona, fueron neutropenia (39,4%), fatiga (27,2%), astenia (17,6%), estreñimiento (23,5%), calambres musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) y erupción cutánea (10,2%).
Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con * se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona.
Reacciones adversas al medicamento (RAMs) observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona:
Exploraciones complementarias
Poco frecuentes: Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del índice normalizado internacional (INR), aumento de la fosfatasa alcalina plasmática, aumento de la lactato deshidrogenasa, aumento de la proteína C reactiva, seropositividad al Cytomegalovirus
Trastornos cardiacos
Frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones
Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, insuficiencia de las válvulas cardiacas, aleteo auricular, arritmia, trigeminismo ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal
Trastornos congénitos, familiares y genéticos
Poco frecuentes: Anomalía cromosómica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: Neutropenia*, trombocitopenia*, anemia*
Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia*, linfopenia*
Poco frecuentes: Granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis, hipercoagulación, coagulopatía, monocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía sensitiva periférica, mareos, ageusia, disgeusia, parestesia, cefalea, temblores*, hipoestesia*, somnolencia, trastornos de la memoria
Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, trombosis del seno venoso intracraneal, ictus trombótico, isquemia cerebral, ataque isquémico transitorio, leucoencefalopatía, neurotoxicidad, polineuropatía, neuropatía motora periférica, disestesia, afonía, disfonía, trastornos de la atención, ataxia, alteración del equilibrio, mareo postural, sensación de quemazón, dolor cervical, discinesia, hiperestesia, disfunción motora, síndrome miasténico, parestesia oral, hiperactividad psicomotora, anosmia
Trastornos oculares
Frecuentes: Visión borrosa, cataratas, disminución de la agudeza visual, aumento del lagrimeo
Poco frecuentes: Ceguera, aterosclerosis retiniana, trombosis de la vena retiniana, queratitis, trastornos de la visión, edema palpebral, conjuntivitis, prurito ocular, enrojecimiento ocular, irritación ocular, sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto
Frecuentes: Vértigo
Poco frecuentes: Sordera, hipoacusia, tinnitus, dolor ótico, prurito ótico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Embolia pulmonar, disnea*, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo
Poco frecuentes: Bronconeumopatía, asma, distrés respiratorio, congestión pulmonar, dolor pleural,

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

congestión nasal, aumento de las secreciones de la garganta, laringitis, congestión sinusal, dolor sinusal, rinorrea, sequedad de garganta
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Estreñimiento, diarrea, náuseas, aumento y disminución del peso
Frecuentes: Vómitos, dispepsia, dolor de la parte alta del abdomen, gastritis, distensión abdominal, dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca, flatulencia
Poco frecuentes: Hemorragia digestiva, hemorragia por úlcera péptica, esofagitis, reflujo gastroesofágico, colitis, tiflitis, gastroduodenitis, aptialismo, proctitis, gastroenteritis, dolor esofágico, disfagia, odinofagia, hemorroides, molestia epigástrica, estomatitis aftosa, queilitis, glosodinia, gingivitis, ulceración labial, ulceración lingual, dolor oral, dolor dental, sensibilidad dental, hemorragia gingival, hipoestesia oral, dolor labial, lengua sucia
Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Insuficiencia renal
Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, polaquiuria, necrosis tubular renal, cistitis, hematuria, retención urinaria, disuria, síndrome de Fanconi adquirido, incontinencia urinaria, poliuria, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre, nicturia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Erupción cutánea*
Frecuentes: Edema facial, sequedad de piel, prurito*, eritema, foliculitis, hiperpigmentación de la piel, exantema, aumento de la sudoración, sudores nocturnos, alopecia
Poco frecuentes: Eritema nodoso, urticaria, eczema, eritrosis, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción papular, hiperqueratosis, contusión, fisuras cutáneas, acné, dermatitis acneiforme, liquen escleroso, úlcera de decúbito, pigmentación labial, prurigo, rosácea, reacción de fotosensibilidad, dermatitis seborreica, sensación de escozor en la piel, descamación de la piel, decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: Calambre muscular*, debilidad muscular
Frecuentes: Miopatía por esteroides, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor de la pared torácica, tumefacción periférica
Poco frecuentes: Osteonecrosis, atrofia muscular, amiotrofia, dolor del pie, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, calambres nocturnos, dolor inguinal, dolor de mandíbula, dolor del cuello, espondilitis, rigidez articular, tumefacción articular, rigidez musculoesquelética, molestias en las extremidades, deformidades de los dedos de los pies, tumefacción local
Trastornos endocrinos
Frecuentes: Síntomas de tipo cushingoide
Poco frecuentes: Supresión suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo adquirido, aumento y disminución de la hormona estimulante tiroidea, hirsutismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hiperglucemia, anorexia, hipocalcemia, hipopotasemia, deshidratación, hipomagnesemia, retención de líquidos
Poco frecuentes: Acidosis metabólica, diabetes mellitus, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, caquexia, discapacidad de desarrollo, gota, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, aumento del apetito
Infecciones e infestaciones
Frecuentes: Neumonía*, infección de vías respiratorias bajas, herpes zóster, Herpes simplex, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral
Poco frecuentes: Shock séptico, meningitis, sepsis neutropénica, sepsis, sepsis por Escherichia, sepsis por Clostridium difficile, bacteriemia por Enterobacter, endocarditis subaguda, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía atípica primaria, bronquitis aguda, infección de las vías respiratorias, herpes zóster oftálmico, neuralgia postherpética, infección prostática, sinobronquitis, candidiasis esofágica, bursitis infecciosa, erisipelas, celulitis, absceso dental, sinusitis crónica, forúnculos, erupción pustular, infección ótica, infección micótica, candidiasis genital, infección candidiásica, gripe, tiña, infección micótica de los pies, verrugas anales
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Poco frecuentes: Complicación de las heridas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)
Poco frecuentes: Carcinoma basocelular, glioblastoma multiforme
Trastornos vasculares
Frecuentes: Trombosis venosa profunda*, trombosis de las venas de las extremidades, hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, rubor.
Poco frecuentes: Colapso circulatorio, trombosis, isquemia, isquemia periférica, claudicación intermitente, flebitis, palidez, petequias, hematoma, síndrome postflebítico, tromboflebitis, tromboflebitis superficial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Fatiga*, astenia*, edema periférico
Frecuentes: Pirexia, temblores, inflamación de la mucosa, edema, letargo, malestar
Poco frecuentes: Hiperpirexia, dolor torácico, opresión torácica, dolor, dificultad para caminar, marcha anormal, sed, sensación de compresión torácica, sensación de frío, sensación de nerviosismo,

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 321 MESA DE ENTRADAS

enfermedad de tipo gripal, masa submandibular, caída, alteración de la cicatrización
Trastornos del sistema inmunológico
Poco frecuentes: Hipogammaglobulinemia adquirida
Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT/GPT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST/GOT), aumento de la bilirrubina en la sangre
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.
Frecuentes: Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones
Trastornos psiquiátricos
Muy frecuentes: Insomnio
Frecuentes: Estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresividad, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios del estado de ánimo
Poco frecuentes: Trastornos psicóticos, hipomanía, ideas delirantes, cambios del estado mental, trastornos del sueño, sueños anormales, depresión del estado de ánimo, labilidad afectiva, indiferencia, pérdida de la libido, pesadillas, cambios de personalidad, ataque de pánico, intranquilidad

Sobredosis
No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 50 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Inmunomodulador. Código ATC: L04 AX04.

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

Ensayos clínicos
Dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más.

En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12, y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.
La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (Performance Status) según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos.
Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa (p<0,00001) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 322 DE ENTRADAS

tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP. Las tasas de remisión completa (RC) y de respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos. Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieran el tratamiento con la combinación lenalidomida/dexametasona.

En la tabla 1 se resumen las tasas de respuesta basadas en la evaluación de la mejor respuesta (best response) correspondientes a ambos ensayos MM-009 y MM-010.
En un análisis de seguimiento agrupado de los ensayos MM-009 y MM-010 (n=704), la mediana del TaP fue de 48,3 semanas (IC 95%: 41,1-60,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 19,9-20,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351). La mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 47,3 semanas (IC 95%: 36,9-58,4) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 18,1-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 28,1 semanas (mín: 0,1; máx: 110,7). En ambos ensayos, las tasas de remisión completa (RC), remisión parcial (RP), y respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la supervivencia global (SG) al año de iniciar el tratamiento, fue del 82% en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el 75% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona, con una mediana de la duración del seguimiento de 98,0 semanas (mín: 0,3; máx: 163,3). A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona fueron tratados con lenalidomida/dexametasona después de la apertura de los ensayos, el análisis agrupado de la supervivencia global demostró una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,75; IC 95% = [0,59-0,95], p = 0,015). La tabla 1 resume los principales resultados de eficacia de los análisis de seguimiento agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010.

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia en las fechas de apertura de los ensayos— Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010

Variable principal	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	hazard ratio/odds ratioa, IC 95%, p-valor
Tiempo a progresión [semanas, mediana]	48,3	20,1	0,35 [0,29-0,43]
[IC 95%]	[41,1-60,1]	[19,9-20,7]	p < 0,001 b
Respuesta global [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13-0,25], p < 0,001c
Remisión completa [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05-0,26], p < 0,001 c
Remisión parcial [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21-0,42], p < 0,001c
Supervivencia libre de progresión [semanas, mediana]	47,3	20,1	0,38 [0,32-0,46]
[IC 95%]	[36,9-58,4]	[18,1-20,3]	p < 0,001 b
Supervivencia global a 1 año	82%	75%	0,75 [0,59-0,95]p = 0,015 b

a: La razón de riesgo (hazard ratio) se refiere a TaP, SLP y SG; la razón de probabilidades (odds ratio) a la tasa de respuesta/remisión. Un valor por debajo de 1 junto con un p-valor por debajo de 0,025 indica la superioridad de len/dex sobre placebo/dex
b: Prueba de rangos logarítmicos (log rank) unilateral
c: Prueba de chi cuadrado unilateral con corrección de la continuidad

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

Absorción
En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (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.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

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

Metabolismo y excreción
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 t½). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4.
Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La Cmax fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección Posología y forma de administración se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.
Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a día 1 como a día 28. En los pacientes con mieloma múltiple, los valores de Cmax y AUC aumentan proporcionalmente con la dosis después de administrar dosis únicas y múltiples. La exposición en los pacientes con mieloma múltiple es ligeramente más alta, como muestran los valores de Cmax y AUC, en comparación con los voluntarios varones sanos, puesto que la relación aclaramiento/biodisponibilidad de un fármaco (CL/F) en los pacientes con mieloma múltiple es menor (aproximadamente 200 ml/min) que la de voluntarios sanos (300 ml/min). Esto es coherente con la insuficiencia renal en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente una consecuencia de su edad (edad promedio de los pacientes 58 años, en comparación con 29 años de los voluntarios sanos) y de su enfermedad.

Datos preclínicos sobre seguridad
Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron > 2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, no observed adverse effect level) se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfoide y de la médula ósea). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides/eritroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en una comparación del AUC.
Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e in vivo (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida.
En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas machos y hembras, con administración de dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg/día, no se observó toxicidad parental ni ninguna reacción adversa sobre la fertilidad o desarrollo embrionario temprano.
Se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas y conejos. En ratas, lenalidomida no tuvo acción teratógena con dosis de hasta 500 mg/kg/día por vía oral. No obstante, la rata no se considera una especie adecuada como modelo relevante en el caso de los análogos de la talidomida.
En conejos a los que se administraron 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral, ninguna anomalía de las extremidades se consideró atribuible a lenalidomida. La toxicidad en el desarrollo, con las dosis de 10 y 20 mg/kg al día, se caracterizó por una ligera disminución del peso corporal del feto, un aumento de la incidencia de pérdidas post-implantación (resorción temprana y tardía, y muerte intrauterina) y observaciones externas macroscópicas en los fetos asociadas a morbilidad y a efectos farmacotóxicos de lenalidomida (discoloración morada de la piel en todo el cuerpo). Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron de forma dosis-dependiente casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón, y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se desconoce la relevancia de estos efectos en humanos. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 824 DE ENTRADAS

10 y 20 mg/kg/día. Éstas consistieron en alteraciones menores en la osificación del cráneo (sutura nasofrontal irregular) y pequeños retrasos de la osificación de los metacarpianos, asociados a una disminución del peso corporal del feto. En conejos, las NOAEL maternas y en el desarrollo para lenalidomida fueron 3 mg/kg/día, lo que corresponde a un margen de seguridad de 1,3 si se considera una dosis terapéutica de 25 mg/día en humanos.

Sobredosificación:
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 / (011) 4658-7777

Presentaciones:
LEDAMIN CAPSULAS 5, 10, 15, 25 mg envases con 21 cápsulas duras.

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar las cápsulas en su envase original en sitio al abrigo de la luz, seco y por debajo de 25 ° C.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291

Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Miriam Patricia Juárez

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014127-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0989, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEDAMIN.

Nombre/s genérico/s: LENALIDOMINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO ECZANE PHARMA SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (1).

Nombre Comercial: LEDAMIN 5 MG.

Clasificación ATC: L01XX.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 5.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 5.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.02 MG, CROSCARMELOSA 4.80 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 20.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 80.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (2).

Nombre Comercial: LEDAMIN 10 MG.

Clasificación ATC: LO1XX.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 10.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 10.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.4 MG, CROSCARMELOSA 9.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 40.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 160.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (3).

Nombre Comercial: LEDAMIN 15 MG.

Clasificación ATC: LO1XX.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 15.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 15.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.60 MG, CROSCARMELOSA 14.40 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 240.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA (4).

Nombre Comercial: LEDAMIN 25MG.

Clasificación ATC: LO1XX.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: LENALIDOMINA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 25.00 MG de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 25.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.00 MG, CROSCARMELOSA 20.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 60.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 244.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: 21 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 21 CAPSULAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado Nº 56086, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0989

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.