



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-1651-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Febrero de 2019

Referencia: 1-0047-0001-000325-13-3

VISTO el Expediente N° 0001-0047-0001-000325-13-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CONALEND y nombre/s genérico/s LENALIDOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION07.PDF - 18/01/2019 17:03:16, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 18/01/2019 17:03:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 18/04/2018 16:32:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 18/04/2018 16:32:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 18/04/2018 16:32:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF - 18/04/2018 16:32:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF - 18/01/2019 17:03:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF - 18/01/2019 17:03:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF - 18/01/2019 17:03:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF - 18/01/2019 17:03:16 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF - 23/07/2018 08:45:57 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y

el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000325-13-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.02.14 11:14:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
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: 2019.02.14 11:14:34 -03'00'

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalOperatorSequence

Operator: ReadFontHeader

Position: 18966

PROYECTO DE PROSPECTO

CONALEND 5 / CONALEND 10 / CONALEND 15 / CONALEND 25

LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg

CÁPSULAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

CONALEND 5

Cada cápsula contiene:

<i>LENALIDOMIDA</i>	5,0 mg
<i>LACTOSA ANHIDRA</i>	299,0 mg
<i>CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102</i>	191,0 mg
<i>CROSCARMELOSA SÓDICA</i>	25,0 mg
<i>ESTEARATO DE MAGNESIO</i>	5,0 mg

CONALEND 10

Cada cápsula contiene:

LENALIDOMIDA	10,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	296,5 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	188,5 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

CONALEND 15

Cada cápsula contiene:

LENALIDOMIDA	15,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	294,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	186,0 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

CONALEND 25

Cada cápsula contiene:

LENALIDOMIDA	25,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	289,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	181,0 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

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.

Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de la Lenalidomida en los seres humanos.

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

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

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

- **Edad \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.**
- **Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.**
- **Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.**
- **Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.**

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

CODIGO ATC: L04AX04

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente Immunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Mieloma múltiple:

- Conalend está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
- Conalend en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Síndromes mielodisplásicos:

- Conalend está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-I asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción del Conalend 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 delecciones 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

micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas pro inflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos. En SMD con delección (5q), lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la delección (5q). Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S y R de lenalidomida se aproxima al 56% y 44 %/ respectivamente

La administración conjunta con comida rica en grasas y ricas en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50 % en la C_{máx} en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos. Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de lenalidomida es similar entre los pacientes con MM y SMD.

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 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.

Biotransformación v eliminación: Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450, resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 Y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos IB1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 Y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Se desconoce si lenalidomida es un inhibidor *in vivo* de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 u OCT2 en humanos, aunque no tiene un efecto inhibitorio en concentraciones *in vitro* de hasta 20 μ M.

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

El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin 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. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado. A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple.

Pacientes de edad avanzada: No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico:

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

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

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 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 con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. En pacientes mayores o igual a 75 años, 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. La dosis recomendada de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada es de 10 mg una vez al día.

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:*

	Lenalidomida	Dexametasona
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	N

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$.	Interrumpir la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo.
Vuelven a mayor igual a $50 \times 10^9/l$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo.

- *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a mayor igual a $1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a mayor igual a $0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de las dosis distintas a neutropenia.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día

Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida Al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.
Vuelven a mayor igual a $0,5 \times 10^9/l$	

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

Si se redujo la dosis de lenalidomida por una TLD hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) en función del criterio médico responsable si la continuación del tratamiento con lenalidomida/dexametasona produjo una mejoría en la función de la médula ósea (ninguna TLD durante al menos 2 ciclos consecutivos y un RAN mayor igual a $1500 \mu L$ con un recuento de plaquetas mayor igual a $100\ 000 / \mu L$ al comienzo de un ciclo nuevo con el nivel de dosis actual)

Lenalidomida mantenimiento trasplante en combinación con monoterapia con melfalán y prednisona seguido en pacientes que no son candidatos para un trasplante.

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

Dosis recomendada:

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con 10 mg/día de lenalidomida sola, por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

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

	Lenalidomida	Melfalan	Prednisona
Dosis inicial	10 mg*	0,18 mg/kg	2mg/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	NA	0,25 mg/kg

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada

Primera disminución a $<25 \times 10^9/l$ Vuelven a mayor o igual $25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida. Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1.
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelven mayor igual a $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida. Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis - 2 o -3) una vez al día.

- *Neutropenia*

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

*Si el sujeto no ha recibido 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 con melfalán si la neutropenia fue la única TLD. De no ser así, reducir un nivel de dosis al comenzar el siguiente ciclo.

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

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo:

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. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente. El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (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 $< 30 \times 10^9/l$.

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

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven a mayor o igual $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida. Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1.
Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/l$ Vuelven mayor igual a $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida. Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis – 2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$ * Vuelven a mayor igual a $0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a mayor igual a $0,5 \times 10^9/l$ y se observan otrastoxicidades hematológicas dependientes de las dosis distintas a neutropenia.	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a mayor igual a $0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 ò -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Síndrome mielodisplásicos:

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

Dosis recomendada:

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

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 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere asociada a lenalidomida

- *Etapas de reducción de la dosis:*

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

En el caso de los pacientes que reciben inicialmente 10 mg y que experimentan trombocitopenia o neutropenia:

- *Trombocitopenia*

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

- *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a mayor igual a $0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida 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.

Todos los pacientes:

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, interrumpir el tratamiento y reanudar al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a menor o igual a grado 2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos:

CONALEND 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:

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad y con pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) de hasta 95 años de edad .

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores que recibieron lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y Mayores.

• Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico:

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.

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos para trasplante, el tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes < 75 años.

• Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo:

El porcentaje de pacientes 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 de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y I eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor 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; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos 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.

- **Mieloma múltiple:**

Funcion 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 grave (CLcr<30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día ² 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr< 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

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

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

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

- **Síndromes mielodisplásicos:**

Funcion renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 <CLcr< 50 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1	2,5 mg una vez al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr<30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2	2,5 mg dos veces a la semana (días 1-28 ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLcr< 30 ml/min, requiere diálisis) En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2	2,5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración:

Vía oral:

Las cápsulas de Lenalidomida deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, 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.

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

Advertencia sobre el embarazo

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

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

Criterios 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 mayor igual a 50 años y con amenorrea natural durante mayor o igual a 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía 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 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 halla 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, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, todos 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.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos 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 embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se halla sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento. Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma Lenalidomida o poco después de haber dejado de tomar Lenalidomida, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

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

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con 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 (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. 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 continúa. 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.

Lactancia

Se desconoce si lenalidomida se excreta a la leche humana. Por lo tanto, la lactancia materna debe suspenderse durante el tratamiento con lenalidomida.

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

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía).

Precauciones adicionales

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 educacional, prescripción y restricciones de dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educacional a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, sobre el riesgo teratogénico y las estrictas medidas de prevención del embarazo como se especifican en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material educacional del paciente apropiado, la tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente de conformidad con el sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. En colaboración con la autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución controlada a nivel nacional. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente para controles de prescripción y/o de dispensación, y la recogida de datos detallados relacionados con la indicación a fin de vigilar estrechamente el uso fuera de indicación dentro del territorio nacional. Idealmente, las pruebas de embarazo, la prescripción y la dispensación deben tener lugar el mismo día. La dispensación de lenalidomida a mujeres en edad fértil debe tener lugar en los 7 días siguientes a la prescripción y después de obtener un resultado negativo supervisado por un médico en las pruebas de embarazo

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares:

Infarto de miocardio:

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

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales:

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombo embolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de trombo embolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebro vasculares). Se observó tromboembolismo venoso en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y en monoterapia en síndromes mielodisplásicos. En pacientes con síndromes mielodisplásicos, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció también a un riesgo de trombo embolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), aunque en menor medida que en los pacientes con mieloma múltiple. Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de trombo embolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de trombo embolismo. 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, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

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

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. La coadministración de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

• *Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona*

Se observó neutropenia de grado 4 en menor medida en los grupos de lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que en el grupo comparador (el 8,5 % en los grupos de Rd [tratamiento continuo] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida (MPT), ver sección 4.8). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 fueron similares a los del grupo comparador (el 0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasonaRd y Rd18 en comparación con el 0,7 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten, y podrá ser necesario reducir la dosis. Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Rd y Rd18 que en el grupo comparador (8,1 % frente a 11,1 %, respectivamente). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

• *Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona*

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (el 34,1 % en el grupo de pacientes tratados con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] y melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con in MPp+p).

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (el 40,4% en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7 % en los pacientes tratados con MPp+p). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de

hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

• Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona. En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten, y podrá ser necesario reducir la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del 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). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

• Síndromes mielodisplásicos

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

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT. Se produjeron infecciones de grado mayor o igual a 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

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.

Trastornos tiroideos

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

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a que lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son

aquéllos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica y el linfoma y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos dolorosa a la palpación, febrícula, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento de CLL o el linfoma con Lenalidomida fuera de un ensayo clínico bien controlado.

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas en pacientes tratados con lenalidomida. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitorizados, ya que se ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, y no deberá reiniciarse cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Deberá considerarse la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

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 mal 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 a su médico al final del tratamiento.

Segundas neoplasias primarias

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma previamente tratado que recibieron lenalidomida/dexametasona (3,98 por 100 años-persona) en comparación con los grupos de control (1,38 por 100 años-persona). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel baso celular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

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

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

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16

por 100-personas) no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de la incidencia de SNMP hematológicas en pacientes que recibieron lenalidomida inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (ASCT por sus siglas en inglés, Autologous Stem Cell Transplant), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,27 a 1,56 frente a 0,46 a 0,53 por 100 años-persona, respectivamente). Los casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) observados en los ensayos clínicos fueron en pacientes que recibieron lenalidomida en el ámbito postrasplante autólogo de células madre.

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

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

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y presentan una anomalía de delección (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6%). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada fue del 13,8%, en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional. Como consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de Lenalidomida cuando el SMD está asociado a la delección (5q) y a una citogenética compleja.

Estado de TP53

La mutación TP53 está presente en el 20-25% de los pacientes con SMD de riesgo bajo con delección 5q y está asociada a un mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 (MDS-004), la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1% de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímica de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$).

Trastornos hepáticos

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

Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que

los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados a insuficiencia hepática.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

Cataratas

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

Interacciones Medicamentosas

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

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio in vitro con hepatocitos humanos, lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/S. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

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 rabdomiolisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Dexametasona:

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

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

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o está en edad fértil y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratogeno de lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si lenalidomida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lenalidomida

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (mayor e igual a 5 %) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que con MPT fueron:

- Neumonía (9,8 %).
- Insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %).

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

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (mayor e igual al 5 %) con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR+R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MPp+p) fueron:

- Neutropenia febril (6,0%)
- Anemia (5,3%)

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

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

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 que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) 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:

La mayoría de los efectos adversos tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Trombo embolismo 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%).

Tabla de reacciones adversas

Tabla resumen para terapia combinada

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados para mieloma múltiple se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (mayor e igual a 1/10); frecuentes (mayor e igual a 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (mayor e igual a 1/1.000 a < 1/100); raras (mayor e igual a 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras 1/10.000 y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el grupo lenalidomida/dexametasona frente al grupo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona

Sistema de Clasificación de Organos	Todas las RAM / Frecuencia	RAM de grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e Infecciones	Muy Frecuentes: Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis. Frecuentes: Sepsis, sinusitis	Frecuentes: Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes: Carcinoma baso celular, carcinoma epidermoide de piel	Frecuentes: Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel Poco frecuentes: Leucemia aguda de células T, carcinoma baso celular, síndrome de lisis tumoral.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias. Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia. Poco frecuentes: Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica.	Muy frecuentes: Neutropenia, trombocitopenia, anemia leucopenias Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica. Poco frecuentes: Hipercoagulación, coagulopatía.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Hipersensibilidad..	
Trastornos endócrinos	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:	Frecuentes: Depresión, insomnio

	Perdida del libido.	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea. Frecuentes: Ataxia, alteración del equilibrio	Frecuentes: Accidente cerebro vascular, 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 cardíacos	Frecuentes: Fibrilación auricular, bradicardia. Poco frecuentes: Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular.	Frecuentes: Infarto del miocardio (incluido agudo) fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Frecuentes: Hipotensión, Hipertensión, equimosis	Muy frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Frecuentes: Vasculitis. Poco frecuentes: Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: Disnea, epistaxis.	Frecuentes: Distrés respiratorio, disnea.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia. Frecuentes: Hemorragia digestiva (incluida hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia. Poco frecuentes: Colitis, tiflitis	Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática Poco frecuentes: Fallo hepático	Frecuentes: Colestasis, pruebas anormales de la función hepática. Poco frecuentes: Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: Exantemas, prurito. Frecuentes: Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema. Poco frecuentes: Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	Frecuentes: Exantemas.
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculo esquelético y del tejido conjuntivo, artralgia Frecuentes: Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia.	Frecuentes: Debilidad muscular, dolor óseo Poco frecuentes: Inflamación de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes: Insuficiencia renal (incluida aguda) Frecuentes: Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria. Poco frecuentes: Síndrome de Fanconi adquirido.	Poco frecuentes: Necrosis tubular renal
Trastornos del aparato	Frecuentes:	

reproductor y de la mama	Disfunción eréctil.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndromeseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor músculo esquelético, cefalea y escalofríos) Frecuentes: Dolor torácico, letargia.	Frecuentes: Fatiga, pirexia, astenia.
Exploraciones complementarias	Frecuentes: Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: Caídas, contusión	

Tabla resumen para monoterapia

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados por síndromes mielodisplásicos se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (mayor e igual a 1/10); frecuentes (mayor e iguala 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (mayor e iguala 1/1.000 a < 1/100); raras (mayor e iguala 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras « 1/10.000) Y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos con monoterapia. Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Organos	Todas las RAM / Frecuencia	FRAM de grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Muy Frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis.	Muy frecuentes: Neumonía Frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.	Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias Frecuentes: Neutropenia febril
Trastornos endócrinos	Frecuentes: Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Muy frecuentes: Disminución del apetito. Frecuentes: Sobrecarga férrica, pérdida de peso.	Frecuentes: Hiperglucemia, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Frecuentes: Alteración del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: Mareos, cefalea. Frecuentes: Parastesia	
Trastornos cardíacos		Frecuentes: Infarto del miocardio agudo. fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes: Hipertensión, hematoma	Frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: Epistaxis.	Frecuentes: Bronquitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento. Frecuentes: Sequedad de boca, dispepsia.	Frecuentes: Diarrea, dolor dental, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: Exantemas, prurito, sequedad de la piel	Frecuentes: Exantemas., prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia	Frecuentes: Dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios		Poco frecuentes: Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor músculo esquelético, cefalea)	Frecuentes: Pirexia.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Frecuentes: Caídas

Tabla resumen de las reacciones adversas post-comercialización:

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotales, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de post-comercialización.

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso post-comercialización en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Organos	Todas las RAM / Frecuencia	FRAM de grado 3-4 / Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quiste y pólipos)		Raras: Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos endócrinos	Frecuentes: Hipotiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuencia no conocida: Neumonitis intersticial.
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida: Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida: Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítico-colestásica mixta	Frecuencia no conocida: Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes: Angioedema.. Raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Frecuencia no conocida: Vasculitis leucocitoclástica..

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Teratogenicidad:

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 teratogénico de lenalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico 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 incidencia menor de neutropenia de grado 4 (8,5% en Rd y Rd18, en comparación con el 15% en MPT). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6% en comparación con 0,7% en MPT).

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

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

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

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

Mieloma múltiple 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 el 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).

Síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, lenalidomida se asocia a una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6% en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 14,9% en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III). 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 a una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 (37% en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 1,5% en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III).

Trombo embolismo venoso

El uso de lenalidomida con dexametasona se asocia a un aumento de TVPy de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes tratados con melfalán y prednisona o en monoterapia con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida en monoterapia. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo 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 y NET. 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 baso celulares o epidermoides.

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 melfalán a dosis altas y trasplante alogénico de células madre (ASCT). Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

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

Trastornos hepáticos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas post-comercialización (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

Rabdomiolisis

Se han observado casos raros de rabdomiolisis, 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Datos pre clínicos sobre seguridad

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

También se observaron varios efectos en las vísceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, focos rojos en diferentes órganos, masa pequeña incolora por encima de la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma con malformación. Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron > 2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos 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/eritroide y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en comparaciones del AUC. Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e in vivo (micro núcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida.

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

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 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

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

MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA, ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUEN AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DELA ANMAT. Avda. de Mayo 869. Piso 11. Cap. Fed. (C.P. 1084)
Fax: (01) 342-8684 Tel: (01) 340-0800 interno 1164 Email: fvg@anmat.sld.ar

CONSERVACION:

Mantener en su estuche original a temperatura entre 15 y 30°C

PRESENTACIÓN:

Envases por 7, 21, 28 cápsulas y para UHE 126, 168, 210, 280 capsulas.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

2* Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingó Pcia Bs As

Dirección Técnica: Liliana Valle

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda- Prov

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 2712091113



firma
Digital

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DE LA ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

Fecha de revisión última:/...../.....



VALLES Liliana Haydee
CUIL 27177018584



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595

Proyecto de envase primario 5 mg

CONALEND
Lenalidomida 5 mg
Capsulas
Venta Bajo receta
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FORESTIERO Rosana Maria
CUIL 27227916260



GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
CUIT 30657674296
PRESIDENCIA

Proyecto de envase primario 10 mg

CONALEND
Lenalidomida 10 mg
Capsulas
Venta Bajo receta
Certificado N°




CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma/1
Digital


FORESTIERO Rosana Maria
CUIL 27227916260


GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
CUIT 30657674296
PRESIDENCIA

Proyecto de envase primario 15 mg

CONALEND
Lenalidomida 15 mg
Capsulas
Venta Bajo receta
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat
FORESTIERO Rosana Maria
CUIL 27227916260



anmat
GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
CUIT 30657674296
PRESIDENCIA

Proyecto de envase primario 25 mg

CONALEND
Lenalidomida 25 mg
Capsulas
Venta Bajo receta
Certificado N°



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat
FORESTIERO Rosana Maria
CUIL 27227916260



anmat
GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
CUIT 30657674296
PRESIDENCIA

PROYECTO DE ESTUCHE

CONALEND 5

LENALIDOMIDA 5 mg

CAPSULAS

USO ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA:

Cada capsula contiene:

LENALIDOMIDA	5,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	299,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	191,0 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

Posología y modo de uso: ver prospecto adjunto

Contenido: 7 CÁPSULAS

Conservación: Mantener en su estuche original a temperatura entre 15 y 30°C

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A

2° Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingo Pcia de Bs As

Dirección Técnica: Liliana Valles – Farmacéutica

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A S

Lote N°:


Vencimiento:


JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595

NOI Igual texto para las presentaciones envases por 21, 28 Capsulas y para UHE 126, 168, 210, 280.



VALLES Liliana Haydee
CUIL 27177018584

PROYECTO DE ESTUCHE

CONALEND 10

LENALIDOMIDA 10 mg

CAPSULAS

USO ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA:

Cada capsula contiene:

LENALIDOMIDA	10,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	296,5 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	188,5 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

Posología y modo de uso: ver prospecto adjunto

Conservación: Mantener en su estuche original a temperatura entre 15 y 30°C

Contenido: 7 CÁPSULAS

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

EPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A

2° Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingo Pcia de Bs As

Dirección Técnica: Liliana Valles – Farmacéutica


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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCAN

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A S

Lote N°:


Firma Digital

Vencimiento:

CUIL
JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595


anmat

NO. Igual texto para las presentaciones envases por 21, 28 Capsulas y para UHE 126, 168, 210, 280.

VALLES Liliana Haydee
CUIL 27177018584

PROYECTO DE ESTUCHE

CONALEND 15

LENALIDOMIDA 15 mg

CAPSULAS

USO ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA:

Cada capsula contiene:

LENALIDOMIDA	15,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	294,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	186,0 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

Posología y modo de uso: ver prospecto adjunto

Contenido: 7 CÁPSULAS

Conservación: Mantener en su estuche original a temperatura entre 15 y 30°C

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A

2° Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingo Pcia de Bs As

Dirección Técnica: Liliana Valles – Farmacéutica

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A S



anmat

JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595

Vencimiento:

Lote N°:



anmat

VALLES Liliana Haydee
CUIL 27177018584

PROYECTO DE ESTUCHE

CONALEND 25

LENALIDOMIDA 25 mg

CAPSULAS

USO ORAL

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA:

Cada capsula contiene:

LENALIDOMIDA	25,0 mg
LACTOSA ANHIDRA	289,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	181,0 mg
CROSCARMELOSA SÓDICA	25,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	5,0 mg

Posología y modo de uso: ver prospecto adjunto

Contenido: 7 CÁPSULAS

Conservación: Mantener en su estuche original a temperatura entre 15 y 30°C

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

GEMINIS FARMACEUTICA S.A

2° Rivadavia 23333 CP B1714GJI Ituzaingo Pcia de Bs As

Dirección Técnica: Liliana Valles – Farmacéutica

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU FARMACIA

Lote N°:

Vencimiento:

NOTA: Igual texto para las presentaciones envases por 21, 28 Capsulas y para UHE 126, 168, 210, 280.



anmat
VALLES Liliana Haydee
CUIL 27177018584



anmat
JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 14 DE FEBRERO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 1651

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58921

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7318

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CONALEND

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

LENALIDOMIDA 5 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 299 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 191 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,049 mg CÁPSULA
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,047 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,105 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,274 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 96 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 4 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 7, 21, 28, 126 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 168 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 210 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX

Acción terapéutica: INMUNOSOPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple: • Conalend está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. • Conalend en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndromes mielodisplásicos: • Conalend está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-I asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------------------	---------	------------	---------------------------------	------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: CONALEND

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LENALIDOMIDA 25 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 289 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 181 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,049 mg CÁPSULA
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,047 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,105 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,274 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 96 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 4 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 7, 21, 28, 126 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 168 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 210 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: P24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: INMUNOSOPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple: • Conalend está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. • Conalend en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndromes mielodisplásicos: • Conalend está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-I

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

asociados a una anomalía citogenética de deleción 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: CONALEND

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

LENALIDOMIDA 10 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 296,5 mg NÚCLEO
CELULOSA (MICROCRISTALINA) 188,5 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,049 mg CÁPSULA
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,047 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,105 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,274 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 96 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 4 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 7, 21, 28, 126 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 168 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 210 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: INMUNOSOPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple: • Conalend está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. • Conalend en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndromes mielodisplásicos: • Conalend está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-I asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAD), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	---------	------------	---------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: CONALEND

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LENALIDOMIDA 15 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 186 mg NÚCLEO
 CROSCARMELOSA SODICA 25 mg NÚCLEO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg NÚCLEO
 LACTOSA ANHIDRA 294 mg NÚCLEO
 COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,049 mg CÁPSULA
 AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,047 mg CÁPSULA
 COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,105 mg CÁPSULA
 DIOXIDO DE TITANIO 0,274 mg CÁPSULA
 GELATINA CSP 96 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

✓ Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALÚ/PVC-PCTFE (ACLAR)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 3 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO 4 BLÍSTER CON 7 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 7, 21, 28, 126 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 168 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 210 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 280 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: INMUNOSOPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple: • Conalend está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. • Conalend en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndromes mielodisplásicos: • Conalend está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-I

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000325-13-3

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1254AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA