



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

### **Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-0000-002225-18-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002225-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENALINOVA / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; aprobada por Certificado N° 57.871.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CELNOVA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENALINOVA / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-27294551-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-27294706-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.871, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002225-18-8

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LENALINOVA**  
**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 Y 25 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

**Lenalinova 5 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	147,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow	0,004 mg
Colorante DyC amarillo N°10	0,20 mg
Dióxido de titanio	2,68 mg
Gelatina	97,12 mg

**Lenalinova 10 mg:**

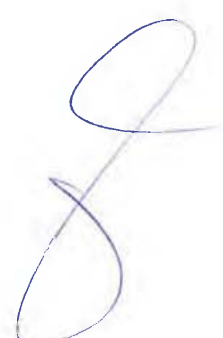
Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	10,00 mg
Lactosa anhidra	294,00 mg
Celulosa microcristalina	80,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Colorante azul brillante	0,09 mg
Rojo FD&C N°40	0,07 mg
Dióxido de titanio	3,88 mg
Colorante amarillo FD&C N°6 sunset yellow	0,83 mg
Colorante rojo D&C N°28	0,12 mg
Gelatina	95,01 mg

**Lenalinova 15 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	15,00 mg
Lactosa anhidra	289,00 mg
Celulosa microcristalina	80,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg



IF-2018-27294551-APN-DERM#ANMAT

Colorante azul brillante	0,08 mg
Colorante rojo D&C N°28	0,01 mg
Dióxido de titanio	4,30 mg
Gelatina	95,61 mg

**Lenalinova 25 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	25,00 mg
Lactosa anhidra	200,00 mg
Celulosa microcristalina	159,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Colorante azul brillante	0,27 mg
Colorante amarillo tartrazina	0,17 mg
Dióxido de titanio	3,88 mg
Gelatina	95,68 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Inmunomodulador (ATC: L04AX04).

**INDICACIONES:**

*Síndrome mielodisplásico (SMD):* LENALINOVA está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o Intermedio-1 vinculados a una anormalidad citogenética de delección 5q con o sin anormalidades citogenéticas adicionales.

*Mieloma múltiple (MM):* LENALINOVA en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

*Linfoma de células del manto (LCM):* LENALINOVA está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM), que han sufrido recaída o progresión de la enfermedad luego de recibir dos terapias previas, en una de las cuales se haya utilizado Bortezomib.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Lenalidomida es un análogo de talidomida, con propiedades antineoplásicas, inmunomoduladores y antiangiogénicas. In Vitro, Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células de ciertos tumores hematopoyéticos, incluyendo Mieloma múltiple, Linfoma de células del manto y Síndrome mielodisplásico con delección 5q in vitro. Lenalidomida inhibe el crecimiento del tumor en algunos modelos "in vivo" de tumores hematopoyéticos, incluyendo mieloma múltiple. Las propiedades inmunomoduladores de Lenalidomida incluyen activación de natural killers y células T, incremento en el número de ambos, e inhibición de la proliferación de citoquinas pro inflamatorias (por ej.: FNT- $\alpha$ , e IL-6) por monocitos.

Se recomienda el ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CLcr < 60 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

**Pacientes ancianos:** No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de Lenalidomida.

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

La información de estudios en pacientes con insuficiencia hepática leve demuestra que esta condición no tiene efecto en la disposición de Lenalidomida.

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

**Otros factores intrínsecos:** Estudios de farmacocinética poblacional demuestran que factores tales como peso (33-135 Kg), género, raza y tipo de enfermedad hematológica (MM, SMD y LCM) no poseen relevancia clínica en el clearance de Lenalidomida en pacientes adultos.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

LENALINOVA debe ingerirse por vía oral a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. Las cápsulas de LENALINOVA se deben ingerir con agua y tragarlas enteras. No abrir, partir ni masticar las cápsulas.

#### **Mieloma múltiple:**

La dosis inicial recomendada de Lenalinova es 25 mg/día, en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona.

La dosis recomendada de dexametasona en pacientes con diagnóstico reciente es de 40 mg/día, única dosis, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días, con reducción de la dosis a 20 mg/día en pacientes mayores de 75 años.

La dosis recomendada de dexametasona en pacientes con tratamiento previo es de 40 mg/día, administrados vía oral en una toma, en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días por los primeros 4 ciclos de terapia.

La dosis es reducida a 40 mg/día, administrados vía oral en una toma, en los días 1 a 4 de cada ciclo de 28 días, luego de los primeros 4 ciclos de terapia.

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables.

En pacientes no aptos para trasplante autólogo de células madre, el tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables.

En pacientes aptos para trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de 4 ciclos del tratamiento con Lenalinova.

#### ***Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de Mieloma múltiple:***

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



Quando los neutrófilos	Acción recomendada:
Caen a <500/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
<500/mcl por $\geq 7$ días ó <500/mcl asociado con fiebre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.

ACN: Recuento absoluto de neutrófilos.

Los pacientes que experimentan neutropenia con dosis de 5 mg diarios, deben tener un ajuste de dosis de las siguientes maneras:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
<500/mcl por $\geq 7$ días ó <500/mcl asociado con fiebre ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reanudar con 2,5 mg de Lenalinova por día.

**Otras toxicidades en Grado 3 ó 4 en Síndrome mielodisplásico**

Para otras toxicidades grados 3 o 4 que se consideran relacionadas con Lenalinova, discontinuar el tratamiento y reiniciar según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más baja cuando se resuelva la toxicidad a  $\leq$  grado 2.

**Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en Síndrome mielodisplásico:**

Ver "Dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal en MM, SMD y LCM".

**Linfoma de células del manto (LCM):**

La dosis inicial recomendada de Lenalinova es 25 mg/día, en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días para linfoma de células del manto recidivante o refractaria.

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables.

El tratamiento puede mantenerse, modificarse o suspenderse en base a los resultados de estudios clínicos y de laboratorio.

**Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LCM:**

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

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia en LCM</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:

Caen a <50.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con Lenalinova, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq$ 50.000/mcl	Reiniciar el tratamiento con reducción de dosis a 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de los 5 mg diarios.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</b>	
<b>Neutropenia en LCM</b>	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a <1.000/mcl durante al menos 7 días ó Caen a <1.000/mcl con temperatura asociada $\geq$ 38,5 °C ó Caen a < 500/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq$ 1.000/mcl	Reiniciar el tratamiento con reducción de dosis a 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de los 5 mg diarios.

**Otras toxicidades en Grado 3 ó 4 en Linfoma de células del manto**

Para otras toxicidades grados 3 o 4 que se consideran relacionadas con Lenalinova, discontinuar el tratamiento y reiniciar según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más baja cuando se resuelva la toxicidad a  $\leq$  grado 2.

**Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en Linfoma de células del manto:**

Ver "Dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal en MM, SMD y LCM".

**Dosis inicial para insuficiencia renal en Mieloma Múltiple (MM), Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Linfoma de Células de Manto (LCM):**

Como Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomienda ajustes a la dosis inicial para proporcionar una exposición adecuada al fármaco en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, y en pacientes sometidos a diálisis.

Sobre la base de estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de dosis inicial de Lenalinova para pacientes con Cl<sub>cr</sub> < 60 mL/min.

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con SMD, LCM y MM son las siguientes:

***Ajuste de dosis inicial recomendados en pacientes con insuficiencia renal en SMD ó LCM***

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en LCM	Dosis en SMD
Insuficiencia renal	Cl <sub>cr</sub> 30-60 mL / min	10 mg cada 24 hs	5 mg cada 24 hs

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia en MM</b>	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a <30.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con Lenalinova, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 30.000/mcl$	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
Para cada caída posterior <30.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 30.000/mcl$	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</b>	
<b>Neutropenia en MM</b>	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a <1.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 1.000/mcl$ y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar con 25 mg diarios de Lenalinova o la dosis inicial.
Regresan a $\geq 1.000/mcl$ y hay otra toxicidad.	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
Para cada caída posterior debajo de <1.000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 1.000/mcl$	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

***Otras toxicidades en Mieloma múltiple***

Para otras toxicidades grados 3 o 4 que se consideran relacionadas con Lenalinova, continuar el tratamiento y reiniciar según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más baja cuando se resuelva la toxicidad a  $\leq$  grado 2.

***Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en Mieloma múltiple:***

Ver "Dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal en MM, SMD y LCM".

**Síndrome mielodisplásico:**

La dosis inicial recomendada de Lenalinova es 10 mg diarios. El tratamiento puede o no modificarse en base a hallazgos clínicos y de laboratorio.

***Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de SMD:***

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

<b>Recuento de plaquetas</b>
------------------------------



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

#### **FARMACOCINÉTICA:**

**Absorción:** Lenalidomida se absorbe rápidamente luego de la administración oral, sola o en combinación, con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,5 y 6 horas post-dosis en pacientes con MM y SMD. La disposición farmacocinética de Lenalidomida, a dosis única o múltiple, es lineal.  $C_{max}$  y AUC aumentan proporcionalmente a los aumentos de la dosis. La dosificación múltiple en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado la acumulación del fármaco.

La exposición sistémica (AUC) a Lenalidomida en pacientes con MM y SMD y función renal normal o insuficiencia renal leve ( $CLcr \geq 60$  ml/min) es aproximadamente 60% mayor, en comparación con hombres jóvenes sanos.

La administración de una dosis de 25 mg de Lenalidomida en simultáneo a una comida con alto contenido graso en sujetos sanos, reduce su absorción con una disminución de aproximadamente del 20% en el AUC y 50% en la  $C_{max}$ . No hay datos de administración conjunta con alimentos en pacientes tratados con Lenalidomida. Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Estudios farmacocinéticos poblacionales demuestran que la absorción oral de Lenalidomida en pacientes con LCM es similar a la observada en pacientes con MM y SMD.

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

Lenalidomida está presente en el semen por 2 a 24 horas luego de la administración de una dosis diaria de 25 mg.

**Metabolismo:** El metabolismo de Lenalidomida es limitado. En humanos la droga circula prácticamente inalterada. Se han identificado dos metabolitos: 5 hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida, cada uno de los cuales corresponde a menos del 5% de la droga inalterada en circulación.

**Eliminación:** La eliminación es primariamente por la vía renal. Luego de una administración oral de 25 mg de (14C)-Lenalidomida en sujetos sanos, aproximadamente el 90% de la droga marcada es eliminada por orina, mientras que sólo el 4% lo es por las heces, dentro de los días posteriores. Aproximadamente el 82% de la droga radioactiva se excreta por orina como Lenalidomida en las 24 hs siguientes a la dosis. Los metabolitos 5 hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida representan el 4,595% y 1,83% respectivamente de la dosis excretada. El Clearance renal de Lenalidomida excede la tasa de filtración glomerular.

La vida media promedio de Lenalidomida es de 3 horas en sujetos sanos y 3 – 5 horas en pacientes con MM, SMD y LCM.

#### ***Poblaciones específicas***

**Pacientes con insuficiencia renal:** En pacientes con mieloma múltiple, aquéllos con deterioro renal leve tuvieron un AUC 56% mayor que aquellos con función renal normal.

Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciado el tratamiento con 10 mg diarios:	
Si recuento basal $\geq 100.000/\text{mcl}$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si el recuento basal $< 100.000/\text{mcl}$	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Si basal $\geq 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si basal $< 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios:	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcl}$ ó $< 50.000/\text{mcl}$ con transfusiones plaquetarias.	interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.

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

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcl}$ ó $< 50.000/\text{mcl}$ con transfusiones plaquetarias.	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar el tratamiento con 2,5 mg de Lenalinova por día.

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

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)<sup>+</sup></b>	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios:	
Si ANC basal $\geq 1.000/\text{mcl}$	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 1.000/\text{mcl}$	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si ANC basal $< 1.000/\text{mcl}$	

moderada			
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL / min No requiere diálisis	15 mg cada 48 hs	2,5 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL / min Requiere diálisis	5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.	2,5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.

**Ajuste de dosis inicial recomendados en pacientes con insuficiencia renal en MM**

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en MM
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-50 mL / min	10 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL / min No requiere diálisis	15 mg cada 48 hs
Insuficiencia renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL / min Requiere diálisis	5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.

Insuficiencia renal moderada por MM: Considerar incrementar la dosis a 15 mg luego de dos ciclos, si el paciente tolera la dosis de 10 mg sin presentar toxicidades dosis limitante relacionadas a Lenalidomida.

Luego del inicio del tratamiento con Lenalidomida, los incrementos y reducciones de dosis se basan en la tolerancia individual del paciente al tratamiento, tal como se describe en "Posología y Modo de administración".

**CONTRAINDICACIONES:**

**Embarazo:**

LENALINOVA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Anormalidades en los miembros se observaron en la descendencia de monos hembra a los que se les administró Lenalidomida durante la etapa de organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis evaluadas. Debido al resultado de este estudio sobre el desarrollo en los monos y las similitudes estructurales entre Lenalidomida y Talidomida, un conocido teratógeno humano, está contraindicado el uso de Lenalidomida en mujeres embarazadas.

Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, esta debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

**Reacciones alérgicas:**



Las mujeres en edad fértil deben comprometerse tanto a abstenerse de mantener relaciones heterosexuales ó a utilizar dos métodos anticonceptivos confiables durante 4 semanas previas al inicio del tratamiento con Lenalinova, durante el tratamiento y sus interrupciones y continuar al menos durante 4 semanas luego de haber finalizado el tratamiento.

Antes de comenzar el tratamiento, debe descartarse la posibilidad de embarazo mediante dos Test de embarazo negativo. El primer test debe realizarse 10 a 14 días antes de iniciar el tratamiento, y el segundo test 24 horas antes. Luego debe repetirse un nuevo test de embarazo en forma semanal durante el primer mes de tratamiento, continuando con tests mensuales en mujeres con ciclos regulares y cada 15 días en mujeres con ciclos irregulares.

Hombres: Lenalidomida está presente en el semen de los pacientes que reciben este medicamento. Por ello, los pacientes deben utilizar siempre un preservativo de látex o sintético durante cualquier relación sexual con mujeres en edad reproductiva mientras estén tomando LENALINOVA, y por al menos 28 días luego de haber finalizado el tratamiento, incluso si le han realizado una vasectomía exitosa.

Los pacientes que están bajo tratamiento con LENALINOVA no deben donar esperma.

**Donación de sangre:**

Los pacientes no deben donar sangre mientras estén en tratamiento con Lenalidomida, y por al menos 1 mes después de haber finalizado el tratamiento, porque la sangre puede ser usada en una embarazada, y su feto no debe exponerse a la Lenalidomida.

**Toxicidad hematológica:**

LENALINOVA puede causar neutropenia o trombocitopenia significativas. Monitorear a los pacientes por signos de infecciones. Advertir a los pacientes a que estén atentos de la aparición de sangrado o moretones, especialmente en caso de uso concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de sangrado. Los pacientes en tratamiento con Lenalinova deben tener un monitoreo de hemograma completo periódicamente, como se describe a continuación.

Los pacientes que toman Lenalinova en combinación con dexametasona como terapia para Mieloma múltiple deben tener un monitoreo de hemograma completo cada 7 días por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 durante el ciclo 3, y cada 28 días a partir del ciclo 4. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis.

Los pacientes en terapia para Síndrome mielodisplásico deben tener un monitoreo de hemograma completo semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento y por lo menos de forma mensual de ahí en adelante.

Los pacientes en terapia con Lenalinova para Linfoma de células del manto, deben tener un monitoreo de hemograma completo semanal en el primer ciclo (28 días), cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4 y en forma mensual en adelante. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis.

**Tromboembolismo arterial y venoso:**

Los eventos de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial se incrementan en pacientes tratados con Lenalinova. Los pacientes con factores de riesgo preexistentes conocidos,

incluyendo trombosis previa, pueden estar en gran riesgo y se deben tomar acciones para minimizar todos los factores susceptibles de ser modificados (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, fumadores).

Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe basar en una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente. Instruir a los pacientes para que reporten en forma inmediata cualquier signo o síntoma que sugiera que está padeciendo un evento trombótico.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs) y los estrógenos pueden incrementar aún más el riesgo de trombosis y su uso debe basarse en una evaluación riesgo-beneficio en los pacientes que toman Lenalidomida.

#### **Aumento de la mortalidad en pacientes con Leucemia linfocítica crónica:**

Se recomienda no utilizar Lenalidomida para tratar el Leucemia linfocítica crónica fuera de estudios clínicos controlados.

#### **Segundas neoplasias primarias:**

Se debe seguir de cerca de los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de Lenalidomida como el riesgo cuando se considera este tratamiento.

#### **Hepatotoxicidad:**

Ha ocurrido falla hepática, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona. El mecanismo de hepatotoxicidad inducido por esta droga es desconocido. Condiciones preexistentes como la enfermedad viral hepática, nivel basal alto de enzimas hepáticas y uso concomitante de otros medicamentos pueden ser factores de riesgo. Se debe monitorear el nivel de enzimas hepáticas en forma periódica. Interrumpir el tratamiento con LENALINOVA si hay aumento de las mismas. Luego de reestablecerse los valores de enzimas hepáticas basales, se debe considerar reiniciar el tratamiento con una reducción de dosis.

#### **Infeción con o sin Neutropenia**

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones. Entre ellas la neumonía. Se produjeron infecciones de grado  $\geq 3$  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.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal.

Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.



LENALINOVA está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a la Lenalidomida (ej.: angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**ADVERTENCIAS:** TOXICIDAD EMBRIO-FETAL, TOXICIDAD HEMATOLÓGICA y TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL y VENOSO.

##### **1. TOXICIDAD EMBRIO-FETAL.**

- LENALIDOMIDA, UN ANÁLOGO DE TALIDOMIDA, CAUSO ANORMALIDADES EN LAS EXTREMIDADES DURANTE UN ESTUDIO DEL DESARROLLO DE LOS MONOS, SIMILARES A LAS CAUSADAS POR TALIDOMIDA EN HUMANOS. SI SE UTILIZA LENALIDOMIDA DURANTE EL EMBARAZO, PUEDE CAUSAR DEFECTOS CONGENITOS O MUERTE EMBRIO-FETAL.

- SE DEBE DESCARTAR LA POSIBILIDAD DE UN EMBARAZO ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO. SE DEBE PREVENIR EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO MEDIANTE EL USO DE DOS METODOS ANTICONCEPTIVOS CONFIABLES.

LENALINOVA sólo está disponible bajo un programa de distribución, denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

##### **2. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA:**

LENALINOVA puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

- Los pacientes en tratamiento por Síndrome mielodisplásico con delección 5q, deben realizarse un monitoreo sanguíneo completo en forma semanal las primeras 8 semanas del tratamiento, y luego como mínimo en forma mensual.

##### **3. TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL Y VENOSO**

Aumento significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), además de riesgo de infarto de miocardio y derrame cerebral en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con terapia de combinación de Lenalidomida con Dexametasona. Se recomienda el uso de terapia antitrombótica.

##### **Toxicidad Embrío-fetal:**

Lenalidomida es un análogo de talidomida y está contraindicado en el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte embrio-fetal.

Un estudio publicado sobre el desarrollo embrio-fetal en monos, indica que Lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de monos hembra que habían recibido Lenalidomida durante el embarazo, similares a las malformaciones congénitas observadas en humanos que estuvieron expuestos a Talidomida durante su embarazo.

LENALINOVA sólo está disponible bajo un programa de distribución.

**Mujeres en edad reproductiva:** Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento, incluidas las interrupciones, y durante 4 semanas después de finalizado el tratamiento con Lenalinova.

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

**Reacciones alérgicas:**

Se informó sobre angioedema y reacciones dermatológicas graves, incluso Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estos eventos pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada al tratamiento con talidomida, no deben recibir Lenalidomida.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para erupción cutánea grado 2-3. También debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

**Síndrome de lisis tumoral:**

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

**Reacción de llamarada en el tumor:**

Se informó la producción de este evento durante el uso de Lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica y el linfoma. Esta se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos dolorosa a la palpación, febrícula, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento de Leucemia linfocítica crónica Lenalidomida fuera de un ensayo clínico bien controlado.

Se recomienda el monitoreo y evaluación de esta reacción en los pacientes con Linfoma de células del manto. La reacción de llamarada en el tumor puede emular la progresión de la enfermedad.

Se puede continuar utilizando Lenalidomida en pacientes con Reacción de llamarada en el tumor de grado 1 y 2, sin interrupción o modificación, de acuerdo al criterio del médico. Los pacientes con Reacción de llamarada en el tumor de grado 1 y 2 pueden incluso ser tratados con corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroides y/o analgésicos narcóticos para el tratamiento de los síntomas.

En los pacientes con grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con Lenalidomida hasta que la reacción se resuelva a grado  $\leq 1$ . Los pacientes con grado 3

o 4, pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas, de acuerdo a las pautas de tratamiento para grado 1 y 2.

#### **Alteración en la movilización de células madre**

Se ha informado de disminución en el número de células CD34+ recogidas luego del tratamiento con Lenalidomida (>4 ciclos). Los pacientes en tratamiento con Lenalidomida candidatos a trasplante de células madre autólogo, deben ser derivados a un centro de trasplante en forma temprana para optimizar el tiempo de recolección de células madres. Esto debe considerarse en pacientes que recibieron más de 4 ciclos de tratamiento con Lenalidomida, o aquellos a los que se le ha recolectado un número inadecuado de células CD34+ con G-CSF sólo, G-CSF con ciclofosfamida, ó la combinación de G-CSF con un inhibidor de CXCR4.

**Contenido de Lactosa y tartrazina:** LENALINOVA contiene lactosa. Además la presentación de LENALINOVA 25 mg, contiene tartrazina.

Se debe evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento en pacientes alérgicos a estos componentes

#### **Manipulación y eliminación**

Se debe tener cuidado al manipular LENALINOVA. Las cápsulas de LENALINOVA no se deben abrir ni romper. Si el polvo contenido en la cápsula toma contacto con su piel, lave la zona inmediatamente y en forma cuidadosa con agua y jabón. Si LENALINOVA entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar cuidadosamente con abundante agua.

Se deben observar los procedimientos de manipulación y eliminación adecuada. Debería considerarse la posibilidad de manipulación y eliminación según las pautas utilizadas para los medicamentos citotóxicos.

No dispensar más dosis de las necesarias para 28 días.

#### **INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

La Lenalidomida no es metabolizada por la ruta citocromo P450, ni la inhibe o induce, indicando que no es probable que Lenalidomida cause o esté sujeta a interacciones medicamentosas metabólicas basadas en P450 en el hombre.

**Digoxina:** Al co-administrar digoxina con Lenalidomida (10 mg/día), la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  de digoxina se incrementaron en un 14%. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina, de acuerdo con el criterio clínico y basándose en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de Lenalidomida.

**Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis:** Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de la evaluación riesgo beneficio, en pacientes en tratamiento con Lenalidomida.

**Warfarina:** La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida y una dosis única de 25 mg de warfarina, no tuvo efecto sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina, ni sobre la farmacocinética de Lenalidomida total. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT) y rango



internacional normalizado (INR) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de Lenalidomida. Se recomienda un seguimiento minucioso de los valores de PT e INR en pacientes en tratamiento con Lenalidomida para Mieloma múltiple.

#### **USO EN POBLACIONES ESPECIALES:**

**Embarazo:** Categoría X: (Ver "ADVERTENCIA RESALTADA" y CONTRAINDICACIONES) LENALINOVA puede causar toxicidad embrio-fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante en el embarazo. Lenalidomida es un análogo de Talidomida.

Talidomida, un teratógeno humano conocido, que provoca una alta frecuencia de daños congénitos graves, tales como amelia (ausencia de alguna o ambas extremidades), focomelia (extremidades cortas), hipoplasia de huesos, ausencia de huesos, anormalidades en el oído externo (incluyendo anotia, microtia, ausencia o tamaño pequeño de los canales auditivos externos), parálisis facial, anormalidades en la vista (anoftalmos, microftalmos) y defectos cardíacos congénitos.

Se ha informado de anormalidades en el tracto alimentario, urinario y malformaciones genitales; además de mortalidad temprana luego del nacimiento en el 40% de los infantes.

Lenalidomida causó defectos en las extremidades de crías de monos conocidos como de tipo Talidomida. Si se utiliza esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser advertida sobre los posibles riesgos para el feto.

Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, este se debe suspender de inmediato. Bajo estas condiciones, derivar a la paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y consejo.

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

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

**Uso geriátrico:** Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería prudente monitorear la función renal.

**Uso en mujeres en edad reproductiva y hombres:** LENALINOVA puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar quedarse embarazadas al menos 4 semanas antes del inicio de la terapia con Lenalidomida, durante el tratamiento y sus interrupciones y por al menos 4 semanas luego de completar el tratamiento.

**Mujeres:** Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a abstenerse de mantener relaciones sexuales heterosexuales, ó a usar 2 métodos anticonceptivos confiables en forma simultánea; uno de ellos altamente efectivo, tal como ligadura de trompas, DiU, hormonal (pastillas anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos o implantes vaginales) o vasectomía de su pareja; y otro efectivo como preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical.

El uso de los métodos anticonceptivos debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, continuar durante el tratamiento y sus interrupciones y por al menos 4 semanas luego de completar el tratamiento. Esto se recomienda incluso si hay condiciones previas de infertilidad, salvo en caso de que se deba a histerectomía. En caso de ser necesario, las mujeres con potencial reproductivo deben derivarse a un proveedor de métodos anticonceptivos.

Las mujeres en edad reproductiva deben descartar el embarazo por medio de 2 tests de embarazo negativos antes de iniciar la terapia con LENALINOVA. El primero debe realizarse entre los días 10 – 14, y el segundo 24 horas antes de la prescripción de LENALINOVA. Una vez que se ha iniciado el tratamiento, y durante sus interrupciones, se debe realizar el test de embarazo en forma semanal durante los primeros 4 ciclos de uso, y luego cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Las mujeres con ciclos menstruales irregulares se deben realizar el test de embarazo cada 2 semanas. El test de embarazo también se debe realizar en caso de que la paciente no tenga su período, o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual, y la paciente debe recibir consejo al respecto. Suspender el tratamiento con LENALINOVA durante esta evaluación.

Hombres: Lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman LENALINOVA. Por ello, los hombres deben usar siempre preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras estén en tratamiento con LENALINOVA, durante las suspensiones, y por al menos 28 días luego de finalizar el tratamiento, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa.

Los hombres que toman LENALINOVA no deben donar esperma.

Deterioro renal: Debido a que este fármaco es excretado sin metabolizar por el riñón, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de LENALINOVA en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr <30 ml/min) y en diálisis, para proporcionarles una adecuada exposición a la droga.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de Lenalidomida es predominantemente por vía renal sin metabolizar.

**EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS:** Lenalidomida tiene poca a moderada influencia sobre la habilidad de manejar y usar máquinas. Se han reportado casos de mareos, fatiga, somnolencia y visión borrosa con el uso de esta sustancia. Se recomienda tener precaución.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas observadas en Pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación por órganos/sistemas y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ), muy raro ( $< 1/10,000$ , incluidos casos aislados), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Reacciones adversas reportadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en monoterapia.

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Muy común</b> Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección neutropénica, bronquitis, gripe, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, rinitis. <b>Común</b> Infección, Infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar.	<b>Muy común</b> Neumonías, infección neutropénica <b>Común</b> Sepsis, bacteriemia, infección pulmonar, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis, gripe, gastroenteritis, herpes zóster, infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<b>Común</b> Síndrome mielodisplásico	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	<b>Muy Común</b> Neutropenia, Neutropenia febril, Trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia.	<b>Muy Común</b> Neutropenia, Neutropenia febril, Trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia. <b>Común</b> Pancitopenia
Trastornos metabólicos y nutricionales	<b>Muy Común</b> Hipopotasemia	<b>Común</b> Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy Común</b> Parestesia <b>Común</b> Neuropatía periférica	<b>Común</b> Cefalea
Trastornos vasculares	<b>Común</b> Embolia pulmonar	<b>Común</b> Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Muy Común</b> Tos <b>Común</b> Disnea, Rinorrea	<b>Común</b> Disnea

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Constipación, diarrea, dolor abdominal, náuseas <b>Común</b> Vómitos, dolor abdominal superior	<b>Común</b> Diarrea, náuseas, vómitos
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, sequedad de la piel	<b>Común</b> Exantema, prurito.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares. <b>Común</b> Mialgia, dolor musculoesquelético	
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, astenia, pirexia	<b>Común</b> Fatiga, astenia.

Reacciones adversas reportadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona:

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy común</b> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <b>Común</b> Sepsis, sinusitis	<b>Común</b> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y</b>	<b>Poco Común</b> Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide de piel.	<b>Común</b> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de



pólipos)		piel <b>Poco Común</b> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy Común</b> Neutropenia, trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias <b>Común</b> Neutropenia febril, pancitopenia <b>Poco Común</b> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<b>Muy Común</b> Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenias <b>Común</b> Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica <b>Poco Común</b> Hipercoagulación, coagulopatía
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Poco Común</b> Hipersensibilidad	
<b>Trastornos endócrinos</b>	<b>Común</b> Hipotiroidismo	
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Común</b> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso <b>Común</b> Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación	<b>Común</b> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Muy Común</b> Depresión, Insomnio <b>Poco Común</b> Pérdida de la libido	<b>Común</b> Depresión, Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy Común</b> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <b>Común</b> Ataxia, alteración del equilibrio	<b>Común</b> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <b>Poco Común</b> Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
<b>Trastornos oculares</b>	<b>Muy Común</b> Cataratas, visión borrosa <b>Común</b>	<b>Común</b> Cataratas <b>Poco Común</b>

IF-2018-27294551-APN-DERM#ANMAT



	Disminución de la agudeza visual	Ceguera
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<b>Común</b> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>Común</b> Fibrilación auricular, bradicardia <b>Poco Común</b> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<b>Común</b> Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Muy Común</b> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <b>Común</b> Hipotensión, hipertensión, equimosis	<b>Muy Común</b> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <b>Común</b> Vasculitis <b>Poco Común</b> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Disnea, epistaxis	<b>Común</b> Distrés respiratorio, disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia <b>Común</b> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal), hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia <b>Poco Común</b> Colitis, tiftitis	<b>Común</b> Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	<b>Común</b> Colestasis, alteraciones en las pruebas de





	<i>Poco Com</i> Falla hepática	funcionalidad hepática. <i>Poco Común</i> Falla hepática
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<i>Muy Común</i> Exantemas, prurito <i>Común</i> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema <i>Poco Común</i> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<i>Común</i> Exantemas
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	<i>Muy Común</i> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia <i>Común</i> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia	<i>Común</i> Debilidad muscular, dolor óseo <i>Poco Común</i> Inflamación de las articulaciones
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<i>Muy Común</i> Insuficiencia renal (incluida aguda) <i>Común</i> Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria <i>Poco Común</i> Síndrome de Fanconi adquirido	<i>Poco Común</i> Necrosis tubular renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<i>Común</i> Disfunción eréctil	
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	<i>Muy Común</i> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <i>Común</i> Dolor torácico, letargia	<i>Común</i> Fatiga, pirexia, astenia.
<b>Exploraciones</b>	<i>Común</i>	



complementarias	Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<b>Común</b> Caídas, contusión	

Reacciones adversas reportadas en pacientes con síndrome mielodisplásico tratados con Lenalidomida en monoterapia:

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Muy común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<b>Muy Común</b> Neumonía <b>Común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, , leucopenias	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, , leucopenias <b>Común</b> Neutropenia febril
Trastornos endócrinos	<b>Muy Común</b> Hipotiroidismo	
Trastornos metabólicos y nutricionales	<b>Muy Común</b> Disminución del apetito <b>Común</b> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<b>Común</b> Hiper glucemia, disminución del apetito.
Trastornos psiquiátricos		<b>Común</b> Alteración del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy Común</b> Mareos, cefalea <b>Común</b> Parestesia	
Trastornos cardíacos		<b>Común</b> Infarto de miocardio agudo, fibrilación auricular, insuficiencia

		cardíaca
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Común</b> Hipertensión, hematoma	<b>Común</b> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Epistaxis	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <b>Común</b> Sequedad de boca, dispepsia	<b>Común</b> Diarrea, náuseas, dolor dental
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, sequedad de la piel, prurito	<b>Común</b> Exantemas, prurito
<b>Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<b>Común</b> Dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Común</b> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<b>Común</b> Pirexia
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		<b>Común</b> Caídas

Reacciones adversas reportadas en pacientes con linfoma de células de manto tratados con Lenalidomida en monoterapia:

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Muy común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía. <b>Común</b> Sinusitis	<b>Común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), neumonía.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	<b>Común</b> Reacción de exacerbación tumoral	<b>Común</b> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas, carcinoma basocelular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias, anemia <b>Común</b> Neutropenia febril	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, anemia <b>Común</b> Neutropenia febril, leucopenias
Trastornos metabólicos y nutricionales	<b>Muy Común</b> Disminución del apetito, pérdida de peso, Hipopotasemia <b>Común</b> Deshidratación	<b>Común</b> Deshidratación, hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	<b>Común</b> insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<b>Común</b> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<b>Común</b> Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	<b>Común</b> Vértigo	
Trastornos cardíacos		<b>Común</b> Infarto de miocardio agudo (incluido agudo), insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	<b>Común</b> Hipotensión	<b>Común</b> Trombosis venosa profunda, embolia



		pulmonar, hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Disnea	<b>Común</b> Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento <b>Común</b> Dolor abdominal	<b>Común</b> Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, (incluida dermatitis alérgica), prurito <b>Común</b> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<b>Común</b> Exantemas
<b>Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares, dolor de espalda <b>Común</b> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	<b>Común</b> Dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Común</b> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y en el lugar de la inyección</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos) <b>Común</b> Escalofríos	<b>Común</b> Pirexia, astenia, fatiga

Reacciones adversas reportadas post comercialización en pacientes tratados con Lenalidomida:

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Frecuencia desconocida</b> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<b>Frecuencia desconocida</b> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B



<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>		<b>Raras</b> Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Frecuencia desconocida</b> Hemofilia adquirida	
<b>Trastornos endócrinos</b>	<b>Común</b> Hipertiroidismo	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		<b>Frecuencia desconocida</b> Neumonitis intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		<b>Frecuencia desconocida</b> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Frecuencia desconocida</b> Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica/colestásica mixta	<b>Frecuencia desconocida</b> Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>		<b>Poco Común</b> Angioedema <b>Raras</b> Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica <b>Frecuencia desconocida</b> Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos

**SOBREDOSIFICACION:** No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes con MM, SMD y LCM. En caso de sobredosis, se recomienda la atención de apoyo.

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

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

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



**USO:** Cápsulas duras para administración oral.

**PRESENTACIONES:**

Lenalinova 5 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 5 mg.

Lenalinova 10 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 10 mg.

Lenalinova 15 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 15 mg.

Lenalinova 25 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 25 mg.

**CONSERVACIÓN:** Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes. La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud,  
Certificado N°

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

Laboratorios CELNOVA ARGENTINA S.A- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires -- Argentina. Teléfono: (011) 47099020

**ELABORADO EN:**

Laboratorio ECZANE PHARMA S.A.

Laprida 43, Avellaneda. Buenos Aires.

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA INCLUIDO EN UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.**

Revisión: Febrero 2018



IF-2018-27294551-APN-DERM#ANMAT



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-27294551-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 7 de Junio de 2018

**Referencia:** prospectos 2225-18-8 Certif 57871

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.06.07 16:20:00 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.06.07 16:20:01 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**LENALINOVA**  
**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 Y 25 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

**Cual es la información más importante que debo conocer sobre Lenalinova?**

Antes de comenzar a tomar Lenalidomida, debe leer y estar de acuerdo con todas las instrucciones del Plan de Gestión de Riesgos.

Lenalinova puede provocar efectos colaterales graves, por ejemplo:

▪ **Defectos congénitos (bebés deformes) o muerte del bebe durante el embarazo.**

Las pacientes que están embarazadas o que planean quedarse embarazadas no deben tomar Lenalinova.

**Lenalidomida es similar al medicamento Talidomida.** Se sabe que Talidomida puede causar defectos congénitos que pueden causar la muerte del bebé. Lenalidomida no ha sido probado en mujeres embarazadas. Lenalidomida ha sido perjudicial para el feto de animales de prueba.

**Las pacientes que están usando Lenalinova no deben quedar embarazadas:**

- Por 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con Lenalidomida.
- Mientras toma este medicamento.
- Durante las interrupciones del tratamiento.
- 4 semanas después de dejar de tomar este medicamento.

**Si Ud. queda embarazada mientras toma Lenalidomida, deje de tomarlo inmediatamente y llame a su médico. Si su médico no se encuentra, puede llamar al INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C., al Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – o a la Autoridad Sanitaria a fin de obtener información médica.**

Tanto los profesionales de la salud como los pacientes deben informar todos los casos de embarazos.

**Lenalidomida pasa al semen humano, por lo tanto:**

- Los pacientes masculinos deben usar un condón de látex durante las relaciones sexuales con mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas, incluso si le

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>

han realizado una vasectomía, no debe realizarse mientras está tomando Lenalidomida, durante las interrupciones y por 4 semanas después de haber dejado de tomar este medicamento.

- No tenga contacto sexual sin protección. Dígame a su médico si Ud. ha tenido relaciones sexuales sin protección con una mujer embarazada o que pudiera quedar embarazada. Si Ud. o su pareja son alérgicos al látex, por favor consulte con su médico.

- No done espermia mientras toma Lenalinova, durante cualquier interrupción de su tratamiento ni durante 4 semanas después de dejar de tomarlo.

Si su pareja queda embarazada con su espermia, el bebé puede estar expuesto a Lenalidomida y podría nacer con malformaciones congénitas.

**Si su pareja queda embarazada debe llamar de inmediato a su médico.**

▪ ***Bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia):***

Lenalinova causa un bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Si su recuento sanguíneo baja mucho, puede necesitar una transfusión de sangre o alguna medicina de apoyo.

Si Ud. está siendo tratado por Síndrome mielodisplásico con delección 5q, se le debe realizar un análisis de sangre completo semanalmente durante las primeras 8 semanas del tratamiento, y por lo menos en forma mensual de ahí en adelante.

Si su tratamiento es por Mieloma múltiple, se le debe realizar un análisis de sangre completo cada dos semanas durante las primeras 12 semanas, y de ahí en adelante al menos una vez por mes.

▪ ***Coágulos sanguíneos:***

Si Ud. toma Lenalinova con Dexametasona, puede tener un riesgo aumentado de formación de coágulos de sangre en las venas y pulmones. Si manifiesta alguno de los síntomas que indicamos a continuación, llame a su médico o a una asistencia médica de emergencia de inmediato:

- Falta de aire.
- Dolor en el tórax.
- Hinchazón en brazos y piernas.

**Que contiene este prospecto:**

1. Que es Lenalinova y para que se usa.
2. Quienes no deben tomar Lenalinova.
3. Que debo contarle al médico antes de tomar Lenalinova.
4. Como se toma Lenalinova.
5. Efectos secundarios posibles.
6. Como almacenar Lenalinova.
7. Contenido del estuche y otra información.

**1. Que es Lenalinova y para que se usa**

Lenalinova es un medicamento que se toma por vía oral para tratar a pacientes con:

- Síndrome mielodisplásico (MDS). Estos pacientes tienen una médula ósea que no produce suficientes células sanguíneas maduras. Esto provoca una falta de células

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>



sanguíneas sanas necesarias para que el cuerpo pueda funcionar bien. Hay varios tipos de Síndromes mielodisplásicos. Lenalinova se usa para tratar el MDS con un problema cromosómico en donde falta parte del cromosoma 5, conocido como MDS con deleción del 5q. Los pacientes con este tipo de MDS pueden tener recuentos de glóbulos rojos bajos que requieran transfusiones de sangre.

- Junto con Dexametasona para tratar pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido otro tratamiento. También pueden tener dolor en los huesos y fracturas.
- Pacientes con Linfoma de Célula de Manto que hayan sufrido recaída o progresión de enfermedad luego de recibir dos tratamientos anteriores, en una de las cuales se usó otro medicamento llamado Bortezomib.

## 2. Quienes no deben tomar Lenalinova

- No tome Lenalinova si está embarazada, planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Ver "Cual es la información más importante que debo conocer sobre Lenalinova?".
- No tome Lenalinova si es alérgico a esta droga o algunos de los ingredientes que contiene. Consulte la lista completa de ingredientes en el prospecto.  
(Lenalinova contiene lactosa. Además Lenalinova 25 mg contiene tartrazina)

## Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si experimenta efectos secundarios como mareos, cansancio, somnolencia o visión borrosa.

## 3. Que debo contarle al médico antes de tomar Lenalinova.

Antes de tomar Lenalinova, dígame a su médico si:

- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zoster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con LENALINOVA puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B.
- Es intolerante a la Lactosa.
- Si tiene alguna otra enfermedad previa.
- Si Ud. esta embarazada.
- Si está amamantando. Lenalidomida no debe ser usado en mujeres que están amamantando. Se sabe que Lenalidomida pasa a la leche materna y puede causar daños al bebé.

Cuéntele a su médico todas las medicinas que toma, incluyendo las que tome sin prescripción médica, vitaminas y hierbas. Lenalidomida puede afectar a las otras medicinas y las otras medicinas pueden afectar la acción de Lenalidomida, causando reacciones adversas serias.

Haga una lista de todas las medicinas que toma y entréguesela a su medico.

## 4. Como se toma Lenalinova

Lenalinova sólo debe ser indicada por profesionales de la salud con experiencia.

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>

Tome este medicamento como se le explicó y siga las instrucciones del Programa de Gestión de Riesgos.

Antes de prescribirle Lenalinova, su médico:

- Le explicará de que se trata el Programa de Gestión de Riesgos.
- Le hará firmar el Formulario de consentimiento informado.

Ingiera las cápsulas de Lenalinova enteras con agua una vez por día. **No rompa, mastique o abra las cápsulas.** Su médico le indicará los días en que debe tomarlo y cuando deba interrumpir el tratamiento.

- Tome Lenalinova todos los días, en lo posible a la misma hora.
- No abra las cápsulas o las manipule más de lo debido. Si toca una cápsula rota o su contenido, lave la zona del cuerpo que estuvo en contacto con el fármaco con abundante agua y jabón.
- Si se olvida de tomar una dosis y pasaron menos de 12 horas de su horario habitual, tómela tan pronto como lo recuerde. Si pasaron más de 12 horas, salteé esa dosis. **No tome 2 dosis juntas.**
- Si toma demasiada cantidad de Lenalinova o tiene una sobredosis, llame a su médico o a un centro de control de intoxicaciones urgente.

#### **Las mujeres que pueden quedar embarazadas:**

- Se deben hacer un Test de embarazo por semana, las primeras 4 semanas. Luego, una vez por mes si su ciclo menstrual es regular o cada 15 días si su ciclo menstrual es irregular.
- Si Ud. no tuvo su ciclo menstrual o su sangrado es inusual, se debe realizar un Test de embarazo y buscar la ayuda de su médico.
- Debe comprometerse a utilizar 2 métodos anticonceptivos efectivos diferentes al mismo tiempo, las cuatro semanas anteriores al tratamiento, durante el tratamiento y sus interrupciones, y por cuatro semanas más luego de haber dejado de tomar Lenalidomida.

#### **Los hombres que tomen Lenalinova:**

- Debe comprometerse a usar preservativo de látex o sintético durante las relaciones sexuales con mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas, incluso aunque la hayan hecho una vasectomía exitosa.

Que debo evitar hacer mientras tomo Lenalinova:

- Lea atentamente "Cuál es la información más importante que debo conocer sobre Lenalinova?".
- **Mujeres: No deben quedarse embarazadas o amamantar mientras toman este medicamento.**
- **Hombres: No deben donar espermatozoides.**
- **No comparta Lenalinova con otras personas.** Puede causar malformaciones en el feto y otros problemas serios.
- **No done sangre mientras tome Lenalidomida,** en las interrupciones de la toma, y por cuatro semanas después de haber terminado el tratamiento. Si una embarazada recibe su sangre, su bebé puede estar expuesto a Lenalidomida y puede nacer con malformaciones.

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>

#### **Duración del tratamiento con Lenalinova**

Lenalinova se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días. Su médico le explicará esto. Debe continuar con los ciclos de tratamiento hasta que su médico le diga que pare.

#### **5. Posibles efectos secundarios**

Al igual que todos los medicamentos, Lenalinova puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos secundarios graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas son:

- Lenalinova puede reducir el número de células blancas de la sangre que combaten la infección y también las células de la sangre que ayudan a la coagulación de la sangre (plaquetas) que puede conducir a trastornos de la coagulación, por ejemplo hemorragias nasales y los moretones.
- Lenalinova puede causar coágulos sanguíneos en las venas (trombosis).

Por lo tanto usted debe informar a su médico inmediatamente si experimenta:

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras en la boca o cualquier otro síntoma de infección. Incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis).
- Sangrado o moretones en ausencia de lesiones.
- Dolor de pecho o dolor en las piernas.
- Falta de aliento

Otros efectos secundarios se dan a continuación:

Es importante tener en cuenta que un pequeño número de pacientes con mieloma múltiple pueden desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo pueda aumentar con el tratamiento con Lenalidomida, por lo tanto, el médico debe evaluar cuidadosamente el beneficio y el riesgo cuando se le receta Lenalinova.

*Efectos adversos muy comunes (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

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

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>



- Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar)
- Infecciones de todo tipo
- Infección del pulmón y de las vías respiratorias altas, dificultad respiratoria
- Visión borrosa
- Opacidad del ojo (cataratas)
- Problemas de riñón
- Cambios en una proteína de la sangre que puede producir hinchazón de las arterias (vasculitis)
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (diabetes)
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Dolor de estómago
- Cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir

*Efectos adversos comunes (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):*

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

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>





*Efectos adversos poco comunes (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

- Hemorragia en el interior del cráneo
- Problemas circulatorios
- Pérdida de la visión
- Pérdida del deseo sexual (libido)
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi)
- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis)
- Orinar mucho más o mucho menos de lo habitual, lo que puede ser un síntoma de un tipo de problema renal (llamado necrosis tubular renal)
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica

*Los efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):*

- Reacción alérgica grave que puede comenzar como un exantema en una zona, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis epidérmica tóxica).
- Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

*Frecuencia No conocida (La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del estómago y/o espalda, que dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas.
- Silbidos o pitidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación del tejido de los pulmones.
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del estómago; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (trastorno hepático).
- Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra LENALINOVA con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>

- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la "culebrilla", una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).
- Erupción diseminada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas del hígado, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, también conocida como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

#### **6. Como almacenar Lenalinova**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura entre 15-30 °C, en su envase original.

No utilice Lenalinova después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la caja. La fecha de caducidad es el último día de ese mes. La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

#### **7. Contenido del estuche y otra información**

##### **Que contiene Lenalinova**

- El principio activo es Lenalidomida.
- Los demás componentes son Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

##### **Como es Lenalinova y el contenido del estuche**

El estuche contiene la cantidad de blisters correspondiente a cada presentación y un prospecto.

Lenalinova 5 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 5 mg.

Lenalinova 10 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 10 mg.

Lenalinova 15 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 15 mg.

Lenalinova 25 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Capsulas duras de 25 mg.

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT Responde  
0800-333-1234"

Especialidad Medicina! Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica  
Laboratorios CELNOVA ARGENTINA S.A- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos  
Aires – Argentina. Teléfono: (011) 47099020

**ELABORADO EN:**

Laboratorio ECZANE PHARMA S.A.  
Laprida 43, Avellaneda. Buenos Aires.

**ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA INCLUIDO EN UN PLAN DE GESTION DE RIESGO**

Revisión Febrero 2018

<Número Sade/Especial a asignar>

<Número página a asignar>



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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** <Número a asignar>

<localidad>  
<Fecha a asignar>

**Referencia:** inf pacientes 2225-18-8 Certif 57871

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.06.07 16:20:20 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica