

## DISPOSICIÓN N° 2878



BUENOS AIRES, 23 DE MARZO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000397-13-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INGERICS SA 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



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ADSMAT

## DISPOSICIÓN N° 2878

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 INGERICS SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ROSMAT

## DISPOSICIÓN N° 2878

medicinal de nombre comercial LENINGER y nombre/s genérico/s LENALIDOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

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\_VERSION04.PDF - 03/11/2015 10:51:20, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION08.PDF - 18/02/2016 11:07:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 03/11/2015 10:51:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF - 03/11/2015 10:51:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION06.PDF - 03/11/2015 10:51:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF - 18/02/2016 11:07:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF - 18/02/2016 11:07:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION11.PDF - 18/02/2016 11:07:00 .

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

## DISPOSICIÓN N° 2878



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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 5°.- Establécese que la firma INGERICS SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF - 24/07/2015 08:41:20 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribáse 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° 1-0047-0001-000397-13-0



CHIALE  
CUIL 20

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080



**Prospecto: información para el paciente**

**Leninger**

**Lenalidomida**

**Cápsulas duras**

**10 mg**

**15 mg**

**25 mg**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo receta archivada**

**Antes de iniciar el tratamiento deberá firmar el Formulario de Consentimiento**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICION DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL 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

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Lenalidomida y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lenalidomida
3. Cómo tomar Lenalidomida
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lenalidomida
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Lenalidomida y para qué se utiliza**

**Qué es Lenalidomida**

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

**Para qué se utiliza Lenalidomida**

**Mieloma múltiple**

Lenalidomida se utiliza con otro medicamento llamado "dexametasona" (un medicamento antiinflamatorio) para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado mieloma múltiple. Se utiliza cuando ya ha utilizado previamente uno o varios tipos de tratamiento diferentes.

**Síndromes mielodisplásicos**

Lenalidomida por sí solo también se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de síndromes mielodisplásicos, cuando todos los siguientes puntos sean aplicables:

Usted necesita transfusiones de sangre periódicamente para tratar los niveles bajos de glóbulos rojos, ("anemia dependiente de transfusiones")

O tiene una anomalía de las células de la médula ósea llamada "anomalía citogenética de delección 5q aislada". Esto significa que no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas  
otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.

**Qué es el mieloma múltiple**



El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos de la sangre, que se llaman células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican sin control. Esto puede dañar el hueso y los riñones.

El mieloma múltiple por lo general no tiene cura. Sin embargo, se pueden reducir mucho los signos y síntomas o pueden desaparecer durante un periodo de tiempo. A esto se le llama "remisión".

#### **Qué son los síndromes mielodisplásicos**

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de muchas enfermedades diferentes de la sangre y de la médula ósea. Las células de la sangre se vuelven anormales y no funcionan correctamente. Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas entre los que están un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), la necesidad de transfusión de sangre y riesgo de infección.

#### **Cómo actúa Lenalidomida**

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

detiene el desarrollo de las células cancerosas

detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer

estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

#### **Mieloma múltiple**

Lenalidomida puede detener el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple:

Lenalidomida retrasó la reaparición del mieloma múltiple durante un periodo de hasta 48 semanas, frente a 20 semanas en los pacientes que no tomaban Lenalidomida .

#### **Síndromes mielodisplásicos**

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





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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lenalidomida**

### **No tome Lenalidomida :**

si está embarazada, si cree que pueda estarlo o si planea quedarse embarazada, **ya que se espera que Lenalidomida sea perjudicial para el feto**

si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo. Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.

si es alérgico a lenalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted, informe a su médico antes de tomar Lenalidomida .

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Lenalidomida .

Para las mujeres que toman Lenalidomida

Antes de comenzar el tratamiento, debe preguntar a su médico si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada, aunque crea que esto es poco probable.

Si puede quedarse embarazada

Le harán pruebas de embarazo bajo supervisión médica (antes de cada tratamiento, cada 4 semanas durante el tratamiento y 4 semanas después de terminado el tratamiento) excepto que se haya confirmado el cierre de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero (ligadura de trompas)

**Y ADEMÁS**



Debe usar métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y hasta 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

Para los varones que toman Lenalidomida

Lenalidomida pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un método anticonceptivo eficaz, usted debe usar preservativos durante el tratamiento y hasta 1 semana después de finalizarlo, incluso aunque usted se haya sometido a una vasectomía.

Todos los pacientes

Antes de iniciar el tratamiento, deberá informar a su médico si ha tenido alguna vez coágulos de sangre.

Durante el tratamiento con Lenalidomida, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.

Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad, ya que Lenalidomida puede causar una disminución de las células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y de las que participan en la coagulación (plaquetas). Su médico debe solicitar que le hagan un análisis de sangre:

Antes del tratamiento

Cada semana, durante las ocho primeras semanas de tratamiento

Posteriormente, por lo menos cada mes.

Su médico puede ajustar la dosis de Lenalidomida o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general.

Antes de comenzar el tratamiento, debe decirle a su médico si tiene alguna enfermedad de los riñones. Su médico puede ajustar la dosis de Lenalidomida basándose en esta información.

No debe donar sangre durante el tratamiento y 1 semana después del final del tratamiento.

Informe a su médico si:



ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos;

una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama Síndrome de Lisis Tumoral);

ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida, como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios.

Si tiene un síndrome mielodisplásico, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, desconocemos cómo afecta Lenalidomida a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico le podrá hacer análisis para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de desarrollar LMA durante el tratamiento con Lenalidomida .

### **Niños y adolescentes**

No está recomendado el uso de Lenalidomida en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Toma de Lenalidomida con otros medicamentos**

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, y entre ellos, los medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que Lenalidomida puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Lenalidomida .

En concreto, informe a su médico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el embarazo, tales como los anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar



algunos medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, tales como la digoxina algunos medicamentos que se utilizan para adelgazar la sangre, tales como la warfarina

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

#### Mujeres que toman Lenalidomida

No puede tomar Lenalidomida si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto. Además, no debe nunca quedarse embarazada mientras toma Lenalidomida .

Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Lenalidomida , debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

#### Hombres que toman Lenalidomida

En relación con los hombres que toman Lenalidomida , ver la sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lenalidomida ". Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Lenalidomida , debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.

### **Lactancia**

No deberá dar el pecho mientras tome Lenalidomida , ya que se desconoce si Lenalidomida pasa a la leche materna en humanos.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni utilice máquinas si sufre efectos adversos como mareos, cansancio, somnolencia o visión borrosa.

### **Lenalidomida contiene lactosa**



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

### **3. Cómo tomar Lenalidomida**

Lenalidomida se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple o de síndromes mielodisplásicos.

Para el tratamiento del mieloma múltiple, Lenalidomida se toma en combinación con dexametasona. Para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, se toma como único tratamiento. Siga exactamente las instrucciones de administración de Lenalidomida solo o de Lenalidomida en combinación con dexametasona indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico. Deberá consultar el prospecto de dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

#### **Mieloma múltiple**

##### **Dosis de Lenalidomida**

La dosis recomendada es 25 mg una vez al día. Lenalidomida se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días.

Ciclo de tratamiento:

- días 1 al 21: tome 25 mg de Lenalidomida una vez al día
- días 22 al 28: **NO** tome Lenalidomida

Después de terminar cada ciclo, comience uno nuevo. Su médico puede ajustar la dosis de Lenalidomida o interrumpir su tratamiento, basándose en los resultados de sus análisis de sangre y en su estado general (ver sección 2, "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lenalidomida").

##### **Dosis de dexametasona**

La dosis inicial normal es de 40 mg una vez al día. Dexametasona se toma también en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días.

Los 4 primeros ciclos de tratamiento:

días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20: tome 40 mg de dexametasona una vez al día

días 21 al 28: No tome dexametasona

Siguientes ciclos de tratamiento:

días 1 al 4: tome 40 mg de dexametasona una vez al día

días 5 al 28: No tome dexametasona

Después de terminar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico puede reducirle la dosis de dexametasona en función de su estado general.

### **Síndromes mielodisplásicos**

#### **Dosis de Lenalidomida**

La dosis inicial normal es 10 mg una vez al día. Lenalidomida se toma en ciclos de tratamiento, y cada ciclo dura 28 días.

Ciclo de tratamiento:

En los días 1-21: tome 10 mg de Lenalidomida una vez al día

En los días 22-28: No tome Lenalidomida

Después de finalizar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico podrá ajustarle la dosis de Lenalidomida o suspenderle el tratamiento en función de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general (ver Sección 2, "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lenalidomida").

### **Todos los pacientes**

#### **Cómo y cuándo tomar Lenalidomida**

Debe tragar las cápsulas de Lenalidomida enteras, preferiblemente con agua, una vez al día. No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Las cápsulas de Lenalidomida pueden tomarse con o sin alimentos.

Debe tomar Lenalidomida aproximadamente a la misma hora cada día.

#### **Duración del tratamiento con Lenalidomida**



Lenalidomida se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días (ver "Ciclo de tratamiento" más arriba). Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

**Si toma más Lenalidomida del que debe**

Si toma más Lenalidomida del que le han recetado, informe inmediatamente a su médico.

**Si olvidó tomar Lenalidomida**

Si olvida tomar Lenalidomida a su hora habitual y:

han transcurrido menos de 12 horas: tome la cápsula inmediatamente.

han transcurrido más de 12 horas: no tome la cápsula. Tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

**4. Posibles efectos adversos**

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

**Efectos adversos graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

Lenalidomida puede reducir el número de glóbulos blancos (células de la sangre que combaten las infecciones) y también de plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre), lo que puede dar lugar a trastornos hemorrágicos, por ej. hemorragia nasal y moratones. Lenalidomida también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

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

fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección.

hemorragia (sangrado) o hematoma (moratón) no debidos a una lesión.

dolor de pecho (torácico) o de las piernas.

dificultad para respirar.

**A continuación se enumeran otros efectos adversos**



Es importante señalar que un número pequeño de pacientes con mieloma múltiple puede desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo aumente con el tratamiento con Lenalidomida . Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle Lenalidomida .

Efectos adversos **muy frecuentes** que 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 las extremidades

Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos y escalofríos

Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor, alteración del gusto

Disminución del apetito

Niveles bajos de potasio en la sangre

Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar)

Infecciones de todo tipo

Infección del pulmón y de las vías respiratorias altas, dificultad respiratoria

Visión borrosa

Dolor de cabeza

Piel seca

Dolor abdominal

Efectos adversos **frecuentes** que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

Infección de los senos o cavidades que rodean la nariz (sinusitis)

Sangrado de las encías, estómago o intestinos

Aumento o disminución de la tensión, latido cardíaco lento, rápido o irregular



Aumento de la pigmentación 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  
Dolor de pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de respiración, náuseas o vómitos (que pueden ser síntomas de un ataque al corazón / infarto de miocardio)  
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  
Cataratas  
Disminución de la visión  
Sordera  
Resultados anómalos en las pruebas hepáticas  
Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos  
Pitidos en los oídos (tinnitus)  
Sobrecarga de hierro  
Sed

Cambios en el estado de ánimo

Confusión

Dolor dental

Pérdida de peso

Efectos adversos **poco frecuentes** que 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)

Inflamación del intestino grueso (colitis y tiflitis), ambas pueden manifestarse como dolor abdominal, hinchazón o diarrea

Necrosis tubular renal (un tipo de afectación renal) que puede manifestarse mediante una producción de orina mucho mayor o mucho menor de lo habitual

Décoloración de la piel, sensibilidad a la luz solar

Ciertos tipos de tumores de la piel

Tipos de reacción alérgica que pueden manifestarse como urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad respiratoria o picor (hipersensibilidad/angioedema)

Efectos adversos **raros** que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

Reacción alérgica grave que puede comenzar como un exantema en una zona, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica).

Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles



bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte

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

Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del abdomen 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 abdomen; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (trastorno hepático).

Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra Lenalidomida con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).

Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

## 5. Conservación de Lenalidomida

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.



No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida.

## **6. Contenido del envase e Información adicional**

### **Composición de Leninger**

Leninger 10 mg cápsulas duras:

El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.

Los demás componentes son: - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), carmín índigo (E132) y óxido de hierro amarillo (E172). : goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Leninger 15 mg cápsulas duras:

El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.

Los demás componentes son: - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), carmín índigo (E132) y óxido de hierro amarillo (E172). : goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

Leninger 25 mg cápsulas duras:

El principio activo es lenalidomida. Cada cápsula contiene 2,5 mg de lenalidomida.

Los demás componentes son: - Contenido de las cápsulas: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

- Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), carmín índigo (E132) y óxido de hierro amarillo (E172). : goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

### **Presentación**

#### **Leninger 10 mg**

Envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 21, 28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público

Leninger 15 mg



Envases conteniendo 7 ,10 14 , 20, 21 , 28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público  
Leninger 25 mg

Envases conteniendo 7 ,10 14 , 20, 21 , 28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION  
CERTIFICADO NRO**

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A  
REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA*

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596

Director Técnico Farm Raúl E Casaubon

[www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376

PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

**LENINGER**

**LENALIDOMIDA**

Capsula Dura

10 mg  
15 mg  
25 mg

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE LACTOSA COMO INGREDIENTE

**Composición Cualicuantitativa**

Leninger 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida. Excipiente: Lactosa anhidra 294 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 80 mg, Croscaramelosa sódica 12 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, propilparabeno 0.190 mg, Metilparabeno 0.760 mg, Laurilsulfato de sodio 0.144 mg, Agua purificada 13.30 mg, Gelatina farmacéutica 73.86 mg, Dióxido de Titanio 3.017 mg, Tartrazina 0.356 mg, Quinolina Amarilla N°10 0.368 mg.

Leninger 15 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida. Excipiente: Lactosa anhidra 289 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 80 mg, Croscaramelosa sódica 12 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, propilparabeno 0.190 mg, Metilparabeno 0.760 mg, Laurilsulfato de sodio 0.114 mg, Agua purificada 13.30 mg, Gelatina farmacéutica 73.86 mg, Dióxido de Titanio 3.017 mg, Tartrazina 0.365 mg, Azul Brillante 0.368 mg..

Leninger 25 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida. Excipiente: Lactosa anhidra 200 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 159 mg, Croscaramelosa sódica 12 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, propilparabeno 0.190 mg, Metilparabeno 0.760 mg, Laurilsulfato de sodio 0.114 mg, Agua purificada 13.30 mg, Gelatina farmacéutica 73.86 mg, Dióxido de Titanio 3.017 mg, Tartrazina 0.365 mg, Azul Brillante 0.184 mg Quinolina Amarilla N°10 0.184 mg.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores, código ATC: L04 AX04

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Propiedades farmacocinéticas

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

#### Absorción

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<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el

20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la  $C_{máx}$  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.

#### 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 y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

La mayor parte de lenalidomida se elimina 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 o con síndromes mielodisplásicos.

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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

**. Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios de desarrollo embrionofetal 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, malrotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el fármaco durante el embarazo.

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

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

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

Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron 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.

### **Indicaciones terapéuticas**

Leninger está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con

**1.- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico** (sin tratamiento previo) que no son candidatos para un trasplante

**2.- Mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo**

Leninger en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con Mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo

**3.- Síndromes mielodisplásicos**

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

### **Posología y forma de administración**

El tratamiento con Leninger debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer

**Posología**

**1.- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

*Lenalidomida 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 del 1 al 21 en 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  $\geq 75$  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 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 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	NA

*Etapas de reducción de la dosis*

Dosis Inicial	25 mg
Nivel de Dosis 1	15 mg
Nivel de dosis 2	10 mg

*Trombocitopenia*

Quando las Plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $<30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	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 a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento al siguiente nivel de dosis mas bajo una vez al día

*Neutropenia*

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a $<0.5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis 1
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades dosis dependientes, distintas a la neutropenia	Reanudar el tratamiento al nivel de dosis 1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0.5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento al siguiente nivel de dosis mas bajo una vez al día

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

**2.- 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 del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días del 1 al 4, cada 28 días. 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 se debe iniciar si el RAN es  $<1,0 \times 10^9/l$  y/o si el recuento de plaquetas es  $<75 \times 10^9/l$  o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $<30 \times 10^9/l$ .

*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 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
Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	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
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con 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
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

**3.- Síndromes 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 mg una vez al día en los días 1 al 21 cada 28 días
Nivel de dosis 2	2.5 mg una vez al día en los días 1 al 21 cada 28 días
Nivel de dosis 3	2.5 mg cada dos días en los días 1 al 21 cada 28 días

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

**Trombocitopenia**

Quando las Plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 25 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l - 50 \times 10^9/l$ en al menos dos ocasiones durante 7 días o cuando el nivel de plaquetas se recupera a $50 \times 10^9/l$ en	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis mas bajo

cualquier momento	
-------------------	--

**Neutropenia**

<b>Cuando los neutrófilos</b>	<b>Pauta recomendada</b>
Disminuyen a $<0.5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo

*En el caso de los pacientes que experimentan otras toxicidades*

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  $\leq$  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 exfoliativo, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

**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, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado  $\leq 2$  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 exfoliativo, 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**

#### *Población pediátrica*

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

#### *Población 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 ó 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

#### Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

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

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 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 rena

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores toleran 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. No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

#### Mieloma múltiple

Función Renal	Ajustes de dosis ( Días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal Moderada ( $30 \leq \text{CL cr} \leq 50$ ml/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave ( $30 < \text{CL cr} \leq 50$ ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos <sup>2</sup>
Insuficiencia renal grave ( $30 < \text{CL cr} \leq 50$ ml/min, no 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 La dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tratamiento.

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

Función renal (CLcr)	Ajuste de dosis	
Insuficiencia renal moderada ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	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 al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , 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 al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , requiere diálisis)  En los días de diálisis, la dosis debe administrarse 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 al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día (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**

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 componentes

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Todos los pacientes que han de recibir este medicamento deben completar los formularios de consentimiento informado**

Advertencia sobre el embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida.

Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogeno de 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, agenesia uterina.

\*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia 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 a utilizar métodos anticonceptivos tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.

Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida.

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 embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.

Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.

Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma 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, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente.

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

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

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

#### Pruebas de embarazo

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

#### *Antes de iniciar el tratamiento*

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos

cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con lenalidomida.

#### *Seguimiento y finalización del tratamiento*

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 durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

#### *Material educativo, 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 educativo 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 aquéllos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, 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 tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares)

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

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se 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

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona. En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona;

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible 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

#### *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. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

*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.

*Reacciones alérgicas*

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. 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 malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### *Cápsulas sin usar*

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

#### *Segundas neoplasias malignas primarias*

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-paciente) en comparación con los controles (1,38 por 100 años-paciente). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

Ensayos clínicos realizados en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron Lenalidomida (7,0%) en comparación con los controles (1,8%). Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA, SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en los ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró Lenalidomida tras recibir trasplante autólogo de células madre. Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

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

##### *Cariotipo*

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y 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 inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ( $p = 0,0038$ ).

#### 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.

### **Seguimiento del paciente ( Recomendaciones)**

Hemograma semanal (primeras 8 semanas); luego cada 2 a 4 semanas

Clearance de creatinina antes del inicio del tratamiento. En  $\geq 65$  años, repetir cada 4 semanas

Hepatograma semanal (primeras 8 semanas); luego cada 4 semanas

Valorar la respuesta al tratamiento luego de 2 a 4 ciclos, o en caso de progresión de enfermedad o evolución citogenética.

Exámenes e Interconsultas adicionales en caso de aparición de Reacciones adversas

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### 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 CYP3A4/5. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

#### *Warfarina*

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático

leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

#### *Digoxina*

La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

#### *Estatinas*

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

#### *Interacciones con otros medicamentos*

La coadministración de lenalidomida, un sustrato de la Gp-P, con inhibidores de la Gp-P conocidos (ciclosporina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, quinidina, verapamilo) puede aumentar sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, su toxicidad. Si se tiene que administrar dicha combinación, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentan efectos adversos. Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres en edad fértil 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*

En ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, un grupo de pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y otro con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Neutropenia de grado 4

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

##### *Síndromes mielodisplásicos*

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

Las reacciones adversas graves incluyen:

Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)

Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control 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

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

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios principales en mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos y con los datos postcomercialización de mieloma múltiple solo. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el brazo lenalidomida/dexametasona frente al brazo 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 notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple o en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida**

**Abreviaturas** MF Muy Frecuentes F Frecuentes PF Poco Frecuentes FNC Frecuencia no conocida R Rara **MedDRA** (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities. La clasificación de órganos corresponde a este sistema **RAM** : Reacción Adversa Medicamentosa

Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hiperglucemia <sup>◇</sup> , disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		<u>Frecuentes</u> Alteración del estado de ánimo <sup>◇</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	
<b>Trastornos cardíacos</b>		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo <sup>◇</sup> , fibrilación auricular <sup>◇</sup> , insuficiencia
<b>Trastornos vasculares</b>	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis <sup>^</sup>	<u>Frecuentes</u> Bronquitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea <sup>◇</sup> , náuseas, dolor dental
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia rena

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		<u>Frecuentes</u> Caídas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Muy Frecuentes Neumonía <sup>o</sup> Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^</sup> , leucopenias	Muy frecuentes Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

**Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida**

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		Raras Síndrome de lisis tumora
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuentes Hipertiroidismo	

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y medlastínicos</b>		Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluye perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>		Raras Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuentes Hipertiroidismo	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluye perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica/colestásica mixta	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Teratogenicidad*

Lenañidomida 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 teratógeno de lenalidomida en los seres humanos.

*Neutropenia y trombocitopenia*

*Mieloma múltiple*

*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 con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4

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 .

□ *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 con una incidencia mayor de neutropenia febril de grado 4.

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4

*Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo*

***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. Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4

***Síndromes mielodisplásicos***

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, lenalidomida se asocia a una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4. Se observan episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 2,2% de los pacientes tratados con lenalidomida. Esta se asocia a una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3

***Tromboembolismo venoso***

El uso de lenalidomida con dexametasona se asocia a un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida en monoterapia.

En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo 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 basocelulares o epidermoides.

#### ***Leucemia mieloide aguda***

##### ***Mieloma múltiple***

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de melfalán a dosis altas y trasplante alogénico de células madre (ASCT) .

#### ***Síndromes mielodisplásicos***

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

**Trastornos hepáticos**

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

**Trastornos tiroideos**

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo

**Rabdomiólisis**

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

**Trastornos tiroideos**

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo

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

**Sobredosis**

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011)4962- 6666/2247. Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. Centro de Asistencia Toxicológica de la Plata, Tel.: (0221) 451-5555

**Conservación:** Conservar entre 15 °C y 30 °C

**Presentación**

Leninger 10 mg



Envases conteniendo 7,10,14, ,20,21,28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público.  
Envases conteniendo 100, 500 y 1000 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para Uso exclusivo de hospitales

Leninger 15 mg.

Envases conteniendo 7,10,14, ,20,21,28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público.  
Envases conteniendo 100, 500 y 1000 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para Uso exclusivo de hospitales

Leninger 25 mg.

Envases conteniendo 7,10, 14, ,20,21,28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para Uso exclusivo de hospitales

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION**  
**BAJO EL CERTIFICADO NRO**  
**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
*ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA*

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596

Director Técnico Farm Raúl E Casaubon

[www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires

Fecha actualización del prospecto abril de 2015



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CASaubON Raul Enrique  
CUIL 20134309777

  
anmat  
CASaubON Leandro  
CUIL 20339800376



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

LENINGER  
LENALIDOMIDA

10 mg,

Lote

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376

IN  
GENE  
RICS

**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO**

**LENINGER**

**LENALIDOMIDA**

15 mg,

Lote

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777

  
anmat  
CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376

IN  
GE  
RICS

LENINGER  
LENALIDOMIDA

25 mg,

Lote

Vencimiento



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777

  
anmat  
CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376



## PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

**LENINGER**

**LENALIDOMIDA**

Cápsula dura

10 mg,

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote

Vencimiento

Código de barras

### **LENINGER 10 mg contiene:**

Cada cápsula contiene 10 mg de lenalidomida. Excipiente: Lactosa anhidra 294 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 80 mg, Croscaramelosa sódica 12 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, propilparabeno 0.190 mg, Metilparabeno 0.760 mg, Laurilsulfato de sodio 0.144 mg, Agua purificada 13.30 mg, Gelatina farmacéutica 73.86 mg, Dióxido de Titanio 3.017 mg, Tartrazina 0.356 mg, Quinolina Amarilla N°10 0.368 mg.

**Conservación:** Entre 15 °C y 30 °C Conservar en su envase original.

**Presentación** Envases conteniendo 7 ,10, 14, 20, 21, 28 y 30 Cápsulas en Blisters Alu/Alu para la Venta al Público. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 Cápsulas en Blisters Alu/Alu para Uso exclusivo de hospitales

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION  
CERTIFICADO NRO**

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A  
REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA**

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596

Director Técnico Farm Raúl E Casaubon

[www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777

  
anmat  
CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376





## PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

**LENINGER**

**LENALIDOMIDA**

Cápsula dura

15 mg,

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote

Vencimiento

Código de barras

### **LENINGER 15 mg contiene:**

Cada cápsula contiene 15 mg de lenalidomida. Excipiente: Lactosa anhidra 289 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 80 mg, Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, propilparabeno 0.190 mg, Metilparabeno 0.760 mg, Laurilsulfato de sodio 0.114 mg, Agua purificada 13.30 mg, Gelatina farmacéutica 73.86 mg, Dióxido de Titanio 3.017 mg, Tartrazina 0.365 mg, Azul Brillante 0.368 mg..

**Conservación:** Entre 15 °C y 30 °C Conservar en su envase original.

**Presentación** Envases conteniendo 7 ,10, 14, 20, 21, 28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público. Envases conteniendo 100 500 y 1000 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para Uso exclusivo de hospitales

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION  
CERTIFICADO NRO**

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

***ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A  
REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA***

INGERICS SA

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596

Director Técnico Farm Raúl E Casaubon

[www.ingerics.com.ar](http://www.ingerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777

  
anmat  
CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376



## PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

**LENINGER**

**LENALIDOMIDA**

Cápsula dura

25 mg,

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote

Vencimiento

Código de barras

### **LENINGER 25 mg contiene:**

Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida. Excipiente: Lactosa anhidra 200 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 159 mg, Croscaramelosa sódica 12 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, propilparabeno 0.190 mg, Metilparabeno 0.760 mg, Laurilsulfato de sodio 0.114 mg, Agua purificada 13.30 mg, Gelatina farmacéutica 73.86 mg, Dióxido de Titanio 3.017 mg, Tartrazina 0.365 mg, Azul Brillante 0.184 mg Quinolina Amarilla N°10 0.184 mg.

**Conservación:** Entre 15 °C y 30 °C Conservar en su envase original.

**Presentación** Envases conteniendo 7 ,10, 14, 20, 21, 28 y 30 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para la Venta al Público. Envases conteniendo 100 500 y 1000 Cápsulas en Blísters Alu/Alu para Uso exclusivo de hospitales

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION  
CERTIFICADO NRO**

**MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A  
REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA**

**INGERICS SA**

Avda Tte Gral D Alvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires

Tel fax 011 45543596

Director Técnico Farm Raúl E Casaubon

[www.lngerics.com.ar](http://www.lngerics.com.ar)

Elaborado en Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat  
CASAUBON Raul Enrique  
CUIL 20134309777

  
anmat  
CASAUBON Leandro  
CUIL 20339800376



29 de marzo de 2016

**DISPOSICIÓN N° 2878**

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

**CERTIFICADO N° 57884**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000397-13-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LENALIDOMIDA 10 mg - CAPSULA DURA

LENALIDOMIDA 15 mg - CAPSULA DURA

LENALIDOMIDA 25 mg - CAPSULA DURA



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798

Buenos Aires, 23 DE MARZO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 2878**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 57884**

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: INGERICS SA

N° de Legajo de la empresa: 7397

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LENINGER

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

LENALIDOMIDA 10 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA ANHIDRA 294 mg NÚCLEO  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 80 mg NÚCLEO  
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO  
PROPILPARABENO 0,19 mg CÁPSULA  
METILPARABENO 0,76 mg CÁPSULA  
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,144 mg CÁPSULA  
AGUA PURIFICADA 13,3 mg CÁPSULA  
GELATINA FARMACEUTICA 200 BLOOM 73,86 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 3,017 mg CÁPSULA  
TARTRAZINA 0,356 mg CÁPSULA  
QUINOLINA AMARILLA DE AMARILLO Nº10 0,368 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: 1 BLISTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS

1 BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN 7 CAPSULAS: 1 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN 10 CAPSULAS: 1 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN DE 14 CÁPSULAS: 2 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 20 CAPSULAS: 2 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

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

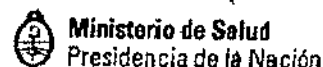
**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





PRESENTACIÓN 21 CÁPSULAS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN DE 28 CÁPSULAS: 4 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 30 CAPSULAS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACION 100 CAPSULAS: 10 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN 500 CAPSULAS: 50 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 1000 CAPSULAS: 100 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 7, 10, 20, 30, 14, 21, 28, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple Leninger está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (sin tratamiento previo) que no son candidatos para un trasplante Leninger 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 Leninger está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

### 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
ECZANE PHARMA	2860/06	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
ECZANE PHARMA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

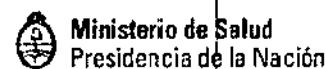
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LENINGER

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) 80 mg NÚCLEO  
 CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO  
 LACTOSA ANHIDRA 289 mg NÚCLEO  
 PROPILPARABENO 0,19 mg CÁPSULA  
 METILPARABENO 0,76 mg CÁPSULA  
 LAURILSULFATO DE SODIO 0,114 mg CÁPSULA  
 AGUA PURIFICADA 13,3 mg CÁPSULA  
 GELATINA FARMACEUTICA 200 BLOOM 73,86 mg CÁPSULA  
 DIOXIDO DE TITANIO 3,017 mg CÁPSULA  
 AZUL BRILLANTE 0,368 mg CÁPSULA  
 TARTRAZINA 0,365 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: 1 BLISTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS

1 BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

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

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

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



Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN 7 CAPSULAS: 1 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN 10 CAPSULAS: 1 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN DE 14 CÁPSULAS: 2 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 20 CAPSULAS: 2 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 21 CÁPSULAS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN DE 28 CÁPSULAS: 4 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 30 CAPSULAS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACION 100 CAPSULAS: 10 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN 500 CAPSULAS: 50 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 1000 CAPSULAS: 100 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



## CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 7, 10, 20, 30, 14, 21, 28, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

## 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

Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple Leninger está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (sin tratamiento previo) que no son candidatos para un trasplante Leninger 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 Leninger está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA	2860/06	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
ECZANE PHARMA	2860/06	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
ECZANE PHARMA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LENINGER

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
LENALIDOMIDA 25 mg

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO  
LACTOSA ANHIDRA 200 mg NÚCLEO  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 159 mg NÚCLEO  
PROPIPARABENO 0,19 mg CÁPSULA  
METILPARABENO 0,76 mg CÁPSULA  
LAURILSULFATO DE SODIO 0,114 mg CÁPSULA  
AGUA PURIFICADA 13,3 mg CÁPSULA  
GELATINA FARMACEUTICA 200 BLOOM 73,86 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 3,017 mg CÁPSULA  
QUINOLINA AMARILLA DE AMARILLO N°10 0,184 mg CÁPSULA  
AZUL BRILLANTE 0,184 mg CÁPSULA  
TARTRAZINA 0,365 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: 1 BLISTER CONTENIENDO 7 CAPSULAS

1 BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN 7 CAPSULAS: 1 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN 10 CAPSULAS: 1 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN DE 14 CÁPSULAS: 2 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 20 CAPSULAS: 2 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 21 CÁPSULAS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7

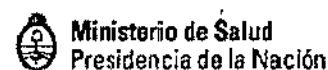
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN DE 28 CÁPSULAS: 4 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 7 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 30 CAPSULAS: 3 BLISTER POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACION 100 CAPSULAS: 10 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS

PRESENTACIÓN 500 CAPSULAS: 50 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

PRESENTACIÓN 1000 CAPSULAS: 100 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 7, 10, 20, 30, 14, 21, 28, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

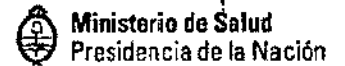
Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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





Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma múltiple Leninger está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (sin tratamiento previo) que no son candidatos para un trasplante Leninger 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 Leninger está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

### 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
ECZANE PHARMA	2860/06	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
ECZANE PHARMA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA	2860/06	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000397-13-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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