



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3137**

BUENOS AIRES, **04 MAY 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001503-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LADEVINA / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 5mg – 10mg – 15mg – 25mg; aprobada por Certificado Nº 55.192.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ASIGNACIÓN N° 5137

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LADEVINA / LENALIDOMIDA, aprobada por Certificado N° 55.192 y Disposición N° 4853/09, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 13 a 16, 45 a 48 y 77 a 80, para los rótulos y de fojas 18 a 43, 50 a 75 y 82 a 107, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4853/09 los rótulos autorizados por las fojas 13 a 16 y los prospectos autorizados por las fojas 18 a 43 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

5
A. J. C.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3137**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.192 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001503-11-9

DISPOSICION N°

js

3137

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..... **3137** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.192 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LADEVINA / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 5mg – 10mg – 15mg – 25mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4853/09.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-001861-09-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 2180/10.-	Rótulos de fs. 13 a 16, 45 a 48 y 77 a 80, corresponde desglosar de fs. 13 a 16. Prospectos de fs. 18 a 43, 50 a 75 y 82 a 107, corresponde desglosar de fs. 18 a 43.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.192 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **04 MAY 2011**, del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-001503-11-9

DISPOSICIÓN Nº

js

3137

Orsingher
**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

3137



PROYECTO DE ROTULO

LADEVINA 5

LENALIDOMIDA 5 mg

Cápsulas

Uso oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

LENALIDOMIDA	5,0 mg
Lactosa anhidra	299,0 mg
Celulosa microcristalina 102	191,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO

7 Cápsulas

CONSERVACION

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428) CABA

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: LAPRIDA N° 43

Localidad :AVELLANEDA

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NOTA : Igual texto para las presentaciones envases por 21, 28 Cápsulas y para UHE

126, 168, 210, 280.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

3137



PROYECTO DE ROTULO

LADEVINA 10

LENALIDOMIDA 10 mg

Cápsulas

Uso Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

LENALIDOMIDA	10,0 mg
Lactosa anhidra	296,5 mg
Celulosa microcristalina 102	188,5 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

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

CONTENIDO

7 Cápsulas

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2436 (1428) CABA

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: LAPRIDA N° 43

Localidad :

AVELLANEDA

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

LABORATORIO L.K.M. S.A
ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APOERAQA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUO
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

257 137



PROYECTO DE ROTULO

LADEVINA 15

LENALIDOMIDA 15 mg

Cápsulas

Uso oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

LENALIDOMIDA	15,0 mg
Lactosa anhidra	294,0 mg
Celulosa microcristalina 102	186,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO

7 Cápsulas

CONSERVACION

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (1428) CABA
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: LAPRIDA N° 43 Localidad : AVELLANEDA

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



137

PROYECTO DE ROTULO

LADEVINA 25

LENALIDOMIDA 25 mg

Cápsulas

Uso oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

LENALIDOMIDA	25,0 mg
Lactosa anhidra	289,0 mg
Celulosa microcristalina	181,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

POSOLOGIA Y MODO DE USO

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO

7 Cápsulas

CONSERVACION

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (1428) CABA
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: LAPRIDA N° 43

Localidad:

AVELLANEDA

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

259 137



PROYECTO DE PROSPECTO

LADEVINA 5

LADEVINA 10

LADEVINA 15

LADEVINA 25

LENALIDOMIDA 5,10, 15 y 25 mg

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

LADEVINA 5

Cada cápsula contiene

LENALIDOMIDA	5,0 mg
Lactosa anhidra	299,0 mg
Celulosa microcristalina 102	191,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

LADEVINA 10

Cada cápsula contiene

LENALIDOMIDA	10,0 mg
Lactosa anhidra	296,5 mg
Celulosa microcristalina 102	188,5 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

3137



LADEVINA 15

Cada cápsula contiene

LLENALIDOMIDA	15,0 mg
Lactosa anhidra	294,0 mg
Celulosa microcristalina 102	186,0 mg
Croscarmelosa sódica	25,0 mg
Estearato de magnesio	5,0 mg

LADEVINA 25

Cada cápsula contiene:

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

Clasificación ATC

L04 AX04

ACCION TERAPETICA

Inmunomodulador.

INDICACIONES TERAPEUTICAS

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

En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: según estudios publicados

En voluntarios sanos, Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de Lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

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

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

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

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 mL/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 mL/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 mL/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró



3137



la absorción oral de Lenalidomida. La Cmax fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.

Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que Lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a día 1 como a día 28. En los pacientes con mieloma múltiple, los valores de Cmax y AUC aumentan proporcionalmente con la dosis después de administrar dosis únicas y múltiples. La exposición en los pacientes con mieloma múltiple es ligeramente más alta, como muestran los valores de Cmax y AUC, en comparación con los voluntarios varones sanos, puesto que la relación aclaramiento/biodisponibilidad de un fármaco (CL/F) en los pacientes con mieloma múltiple es menor (aproximadamente 200 mL/min) que la de voluntarios sanos (300 mL/min). Esto es coherente con la insuficiencia renal en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente una consecuencia de su edad (edad promedio de los pacientes 58 años, en comparación con 29 años de los voluntarios sanos) y de su enfermedad.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) y del síndrome mielodisplásico (SMD) con deleción del 5q-

Las cápsulas de LADEVINA deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse.

Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

10

Dosis recomendada en el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD) con delección del 5q-

La dosis recomendada en el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión, debido a SMD de riesgo bajo e intermedio-1, vinculados a una anomalía citogenética de delección 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales: 10 mg de Lenalidomida vía oral, 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 que se considere relacionada con Lenalidomida.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Si se manifiesta neutropenia dentro de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg. diarios

*Cuando el ANC basal $\geq 1.000/\text{mcl}$

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $< 750/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 1.000/\text{mcl}$	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

*Cuando el ANC basal $< 1.000/\text{mcl}$

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $< 500/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar LADEVINA en 5 mg. diarios

Si se manifiesta la neutropenia DESPUES de 4 semanas de iniciar tratamiento con 10 mg. diarios

CUANDO LOS NEUTRÓFILOS	ACCION RECOMENDADA
< 500/mcl por ≥ 7 dias ó <500/mcl asociado con fiebre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 500/$ mcl	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

Si se manifiesta neutropenia DURANTE el tratamiento con 5 mg diarios

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
< 500/mcl por ≥ 7 dias ó <500/mcl asociado con fiebre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 500/$ mcl	Reanudar LADEVINA en 5 mg dia por medio

Recuento de plaquetas (RP)

Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios

*Si el RP basal es $\geq 100.000/$ mcl

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a < 50.000/mcl	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 50.000/$ mcl	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

*Si el RP basal es $<100.000/\text{mcl}$

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Basal es $\geq 60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios
Basal es $<60.000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

Si se manifiesta trombocitopenia DESPUES de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
$< 30.000/\text{mcl}$ ó $< 50.000/\text{mcl}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$ (sin falla hemostatica)	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

Si se manifiesta trombocitopenia DURANTE el tratamiento con 5 mg diarios

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
$< 30.000/\text{mcl}$ ó $< 50.000/\text{mcl}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$ (sin falla hemostatica)	Reanudar LADEVINA en 5 mg dia por medio

Dosis recomendada en el tratamiento del mieloma múltiple (MM)

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de Dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg

5137



una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento con Lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/L$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/L$ o si éste último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $< 30 \times 10^9/L$.

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

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con Lenalidomida.

• Etapas de reducción de la dosis

- Dosis inicial..... 25 mg
- Nivel de dosis 115 mg
- Nivel de dosis 2..... 10 mg
- Nivel de dosis 35 mg

• Recuento de plaquetas

Trombocitopenia

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $< 30.000/mcl$	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 30.000/mcl$	Reiniciar LADEVINA en 15 mg diarios.
Para cada caída posterior $< 30.000/mcl$	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 30.000/mcl$	Reanudar LADEVINA en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230

• **Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)**

Neutropenia

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $< 500/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$ y neutropenia es la única toxicidad.	Reiniciar LADEVINA a dosis inicial.
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$ y hay otra toxicidad.	Reiniciar LADEVINA en 15 mg diarios
Para cada caída posterior $< 500/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar LADEVINA en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de los 5 mg diarios.

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

Pacientes de edad avanzada

Según estudios publicados, no se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de Lenalidomida.

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años.

El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos Lenalidomida/Dexametasona y Placebo/Dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

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

Función renal (CLcr) Ajustes de la dosis

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes pediátricos

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

CONTRAINDICACIONES

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

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencia sobre el embarazo

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

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

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

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

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

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

Asesoramiento

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

- Comprende el riesgo teratogeno 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.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Lenalidomida.

En el caso de pacientes varones que toman Lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de Lenalidomida en el semen humano.

Los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.

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



LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492



LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKY ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

18

anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman Lenalidomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente.

El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona. Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

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



LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492



LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

3137



Pruebas de embarazo

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

Lactancia

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

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

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Varones

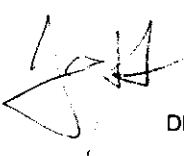
Se desconoce si Lenalidomida está presente en el semen. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de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

Precauciones adicionales


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

Tromboembolismo venoso

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 13 g/dL. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.



LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492



LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Neutropenia y trombocitopenia

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

Según estudios publicados, 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.

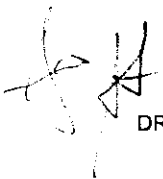
Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis.

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


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

Insuficiencia renal

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



LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492



LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

3137



Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

La Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de Lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a que la Lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de LAVEDINA contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Cápsulas sin usar


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

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

Según estudios publicados no se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La Dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

23

citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores.

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

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

Warfarina

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



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Según estudios publicados en dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de Lenalidomida/Dexametasona, y 351 con la combinación de Placebo/Dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objeto de estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con Placebo/Dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona (39,7%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con Placebo/Dexametasona (70,4%). 325 (92%) pacientes del grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con Placebo/Dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con el grupo tratado con Placebo/Dexametasona, fueron neutropenia (39,4%), fatiga (27,2%), astenia (17,6%), estreñimiento (23,5%), calambres musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) y erupción cutánea (10,2%).

3137



Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas se 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 $< 1/1.000$) y

Muy raras ($< 1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas).

En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento.

Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con * se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con el grupo tratado con Placebo/Dexametasona.

Reacciones adversas al medicamento (RAMs) observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Prolongación del tiempo de protrombina, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento del índice normalizado internacional (INR), aumento de la fosfatasa alcalina plasmática, aumento de la lactato deshidrogenasa, aumento de la proteína C reactiva, seropositividad al Cytomegalovirus.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones

Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, insuficiencia de las válvulas cardiacas, aleteo auricular, arritmia, trigeminismo ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación del intervalo QT, taquicardia sinusal.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Poco frecuentes: Anomalía cromosómica

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia*, trombocitopenia*, anemia*

Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia*, linfopenia*

Poco frecuentes: Granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis, hipercoagulación, coagulopatía, monocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Accidente cerebrovascular, síncope, neuropatía periférica, neuropatía, neuropatía sensitiva periférica, mareos, ageusia, disgeusia, parestesia, cefalea, temblores*, hipoestesia*, somnolencia, trastornos de la memoria

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, trombosis del seno venoso intracraneal, ictus trombótico, isquemia cerebral, ataque isquémico transitorio, leucoencefalopatía, neurotoxicidad, polineuropatía, neuropatía motora periférica, disestesia, afonía, disfonía, trastornos de la atención, ataxia, alteración del equilibrio, mareo postural, sensación de quemazón, dolor cervical, discinesia, hiperestesia, disfunción motora, síndrome miasténico, parestesia oral, hiperactividad psicomotora, anosmia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa, cataratas, disminución de la agudeza visual, aumento del lagrimeo

Poco frecuentes: Ceguera, aterosclerosis retiniana, trombosis de la vena retiniana, queratitis, trastornos de la visión, edema palpebral, conjuntivitis, prurito ocular, enrojecimiento ocular, irritación ocular, sequedad ocular

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

Poco frecuentes: Sordera, hipoacusia, tinnitus, dolor ótico, prurito ótico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Embolia pulmonar, disnea*, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, ronquera, hipo.

Poco frecuentes: Bronconeumopatía, asma, distrés respiratorio, congestión pulmonar, dolor pleural, congestión nasal, aumento de las secreciones de la garganta, laringitis, congestión sinusal, dolor sinusal, rinorrea, sequedad de garganta.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, diarrea, náuseas, aumento y disminución del peso

Frecuentes: Vómitos, dispepsia, dolor de la parte alta del abdomen, gastritis, distensión abdominal, dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca, flatulencia

Poco frecuentes: Hemorragia digestiva, hemorragia por úlcera péptica, esofagitis, reflujo gastroesofágico, colitis, tiflitis, gastroduodenitis, aptialismo, proctitis, gastroenteritis, dolor esofágico, disfagia, odinofagia, hemorroides, molestia epigástrica, estomatitis aftosa, queilitis, glosodinia, gingivitis, ulceración labial, ulceración lingual, dolor oral, dolor dental, sensibilidad dental, hemorragia gingival, hipoestesia oral, dolor labial, lengua sucia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, polaquiuria, necrosis tubular renal, cistitis, hematuria, retención urinaria, disuria, síndrome de Fanconi adquirido, incontinencia urinaria, poliuria, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre, nicturia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea*

Frecuentes: Edema facial, sequedad de piel, prurito*, eritema, foliculitis, hiperpigmentación de la piel, exantema, aumento de la sudoración, sudores nocturnos, alopecia

Poco frecuentes: Eritema nodoso, urticaria, eczema, eritrosis, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción papular, hiperqueratosis, contusión, fisuras cutáneas, acné, dermatitis acneiforme, liquen escleroso, úlcera de decúbito, pigmentación labial, prurigo, rosácea, reacción de fotosensibilidad, dermatitis seborreica, sensación de escozor en la piel, descamación de la piel, decoloración de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Calambre muscular*, debilidad muscular

Frecuentes: Miopatía por esteroides, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor de la pared torácica, tumefacción periférica

Poco frecuentes: Osteonecrosis, atrofia muscular, amiotrofia, dolor del pie, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, calambres nocturnos, dolor inguinal, dolor de mandíbula, dolor del cuello, espondilitis, rigidez articular, tumefacción articular, rigidez musculoesquelética, molestias en las extremidades, deformidades de los dedos de los pies, tumefacción local.

Trastornos endocrinos

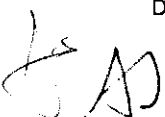
Frecuentes: Síntomas de tipo cushingoide

Poco frecuentes: Supresión suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo adquirido, aumento y disminución de la hormona estimulante tiroidea, hirsutismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hiperglucemia, anorexia, hipocalcemia, hipopotasemia, deshidratación, hipomagnesemia, retención de líquidos

Poco frecuentes: Acidosis metabólica, diabetes mellitus, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, caquexia, discapacidad de desarrollo, gota, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, aumento del apetito



Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Neumonía*, infección de vías respiratorias bajas, herpes zóster, Herpes simplex, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral

Poco frecuentes: Shock séptico, meningitis, sepsis neutropénica, sepsis, sepsis por Escherichia, sepsis por Clostridium difficile, bacteriemia por Enterobacter, endocarditis subaguda, bronconeumonía, neumonía lobar, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía atípica primaria, bronquitis aguda, infección de las vías respiratorias, herpes zóster oftálmico, neuralgia postherpética, infección prostática, sinobronquitis, candidiasis esofágica, bursitis infecciosa, erisipelas, celulitis, absceso dental, sinusitis crónica, forúnculos, erupción pustular, infección ótica, infección micótica, candidiasis genital, infección candidiásica, gripe, tiña, infección micótica de los pies, verrugas anales.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: Complicación de las heridas

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Carcinoma basocelular, glioblastoma multiforme

Trastornos vasculares

Frecuentes: Trombosis venosa profunda*, trombosis de las venas de las extremidades, hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, rubor.

Poco frecuentes: Colapso circulatorio, trombosis, isquemia, isquemia periférica, claudicación intermitente, flebitis, palidez, petequias, hematoma, síndrome postflebítico, tromboflebitis, tromboflebitis superficial

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga*, astenia*, edema periférico

Frecuentes: Pirexia, temblores, inflamación de la mucosa, edema, letargo, malestar

Poco frecuentes: Hiperpirexia, dolor torácico, opresión torácica, dolor, dificultad para caminar, marcha anormal, sed, sensación de compresión torácica, sensación de frío

sensación de nerviosismo, enfermedad de tipo gripal, masa submandibular, caída, alteración de la cicatrización.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipogammaglobulinemia adquirida

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT/GPT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST/GOT), aumento de la bilirrubina en la sangre.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio

Frecuentes: Estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresividad, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios del estado de ánimo

Poco frecuentes: Trastornos psicóticos, hipomanía, ideas delirantes, cambios del estado mental, trastornos del sueño, sueños anormales, depresión del estado de ánimo, labilidad afectiva, indiferencia, pérdida de la libido, pesadillas, cambios de personalidad, ataque de pánico, intranquilidad.

SOBREDOSIS

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, según estudios publicados, 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.,

3137



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez : (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777
Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

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

CONSERVACION

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

PRESENTACION

LADEVINA envases por 7, 21, 28 cápsulas y para UHE 126, 168, 210, 280 cápsulas.

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2436 (1428) CABA
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico

Elaborado en: LAPRIDA N° 43

Localidad : AVELLANEDA

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de revisión última “.../.../...”

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MP. 8230