



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

DISPOSICIÓN N° **2901**

BUENOS AIRES, 23 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001743-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 2901

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 2901

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LENALIDOMIDA DOSA y nombre/s genérico/s LENALIDOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO DOSA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

DISPOSICIÓN N° 2901



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

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

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

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

ARTICULO 7º - Establécese que la firma LABORATORIO DOSA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgos presentado a fs. 520/608, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 652.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,

5,

"2012. Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano."



DISPOSICIÓN N° 2901

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

conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-001743-11-8

DISPOSICIÓN N°: **2901**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2901**

Nombre comercial: LENALIDOMIDA DOSA.

Nombre/s genérico/s: LENALIDOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA N°43,
AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

LABORATORIO DOSA S.A., GIRARDOT 1369, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

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

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 5 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE
LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES
MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA



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

PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS.
LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN
EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN
RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 5 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA
12.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 95 mg, LACTOSA ANHIDRA 185 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintetico.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS
PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500
CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE
LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Handwritten signature



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

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 10 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 10 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 10 mg.

5
Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 17 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 160 mg, LACTOSA ANHIDRA 260 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500 CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

8/13



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

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 15 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 15 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 186 mg, LACTOSA ANHIDRA 294 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500 CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 25 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

SM



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

Concentración/es: 25 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 181 mg, LACTOSA ANHIDRA 289 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500 CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **2901**

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



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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° 2901

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001743-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2901, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO DOSA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LENALIDOMIDA DOSA.

J
- Nombre/s genérico/s: LENALIDOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA Nº43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

LABORATORIO DOSA S.A., GIRARDOT 1369, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

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

M



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

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 5 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 5 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 12.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 95 mg, LACTOSA ANHIDRA 185 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500



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

CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 10 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 10 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 17 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 160 mg, LACTOSA ANHIDRA 260 mg.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500 CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 15 DOSA.

8)

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN

^



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

RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 15 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 15 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 186 mg, LACTOSA ANHIDRA 294 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500 CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: LENALIDOMIDA 25 DOSA.

Clasificación ATC: L04AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA LENALIDOMIDA ES UN FARMACO DERIVADO DE



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

LA TALIDOMIDA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DEPENDIENTE DE TRANSFUSION PRODUCIDA POR SINDROMES MIELODISPLASICOS DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO ASOCIADOS A LA PERDIDA DEL GEN 5Q CON O SIN OTRAS ANOMALIAS CITOGENETICAS. LENALIDOMIDA EN COMBINACION CON DEXAMETASONA ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE QUE HAYAN RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO.

Concentración/es: 25 mg de LENALIDOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LENALIDOMIDA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 25 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 181 mg, LACTOSA ANHIDRA 289 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASE POR 7, 21, 28, 250 Y 500 SIENDO LAS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 21, 28, 250 Y 500 CAPSULAS SIENDO LAS DOS ULTIMAS PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **56697**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 MAY 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2901**

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

290



PROYECTO DE PROSPECTO

LENALIDOMIDA 5 DOSA

LENALIDOMIDA 5mg

LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA 10mg

LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA 15mg

LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA 25mg

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Composición cuali-cuantitativa:

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 5 DOSA

LENALIDOMIDA	5,0 mg
Lactosa anhidra	185,0 mg
Celulosa Microcristalina	95,0 mg
Croscarmelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA 10,0mg

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica, A.C.N. 12.143
Directora Técnico

2901



Lactosa anhidra	260,0mg
Celulosa Microcristalina	160,0mg
Croscaramelosa Sódica	17,0mg
Estearato de Magnesio	3,0mg

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA	15mg
Lactosa anhidra	294,0mg
Celulosa Microcristalina	186,0mg
Croscaramelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA	25mg
Lactosa anhidra	289,0mg
Celulosa Microcristalina	181,0mg
Croscaramelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Acción Terapéutica:

Inmunomodulador.

Indicaciones terapéuticas

La lenalidomida es un fármaco derivado de la talidomida indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión producida por síndromes mielodisplásico de riesgo bajo o intermedio asociados a la pérdida del gen 5q con o sin otras anomalías citogenéticas.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Responsable Técnico



Lenalidomida Dosa en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunomodulador. Código ATC: L04 AX04.

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

Ensayos clínicos

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

En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12, y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

Laboratorio DOSA S.A.

[Firma]
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica
Buenos Aires



La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona.

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (*Performance Status*) según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos. Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP (mediana de duración del seguimiento de 98,0 semanas). Las tasas de respuesta completa y de respuesta global en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos.

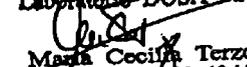
Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieran el tratamiento con la combinación lenalidomida/dexametasona.

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95%: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona ($n=353$), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona ($n=351$).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1- 20,1) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dexametasona. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con

Laboratorio DOXA SA


María Cecilia Terzo
FARMACIA DOXA S.A. - 12152
Buenos Aires, ARGENTINA



placebo/dexametasona. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], p = 0,045).

Estudio exploratorio

Se realizó un estudio fase III, abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. En el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona.

En un análisis *post-hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la diferencia en la supervivencia global a favor del esquema con dexametasona a dosis bajas tiende a disminuir.

Teniendo en cuenta que la población de pacientes difiere de la indicación autorizada, estos resultados se deben interpretar con cautela.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Laboratorio DOSA S.A.

[Firma]
 María Cecilia Terzo
 Farmacóloga
 Dirección



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

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.

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 (ver Metabolismo y excreción).

Metabolismo y excreción

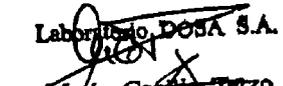
Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A.

La mayor parte de lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o $t_{1/2}$). 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 la absorción oral de lenalidomida. La C_{max} fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En **Posología y forma de administración** se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

Los análisis farmacocinéticos basados en diversos ensayos sobre mieloma múltiple indican que lenalidomida se absorbe rápidamente con todos los niveles de dosis, y que se alcanzan concentraciones máximas en plasma entre 0,5 y 4,0 horas después de la administración, tanto a día 1 como a día 28. En los pacientes con mieloma múltiple, los valores de C_{max} 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 C_{max} 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 in-

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Tello
Pharmacologist - No. 12 153
Diciembre 1990



suficiencia renal en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente una consecuencia de su edad (edad promedio de los pacientes 58 años, en comparación con 29 años de los voluntarios sanos) y de su enfermedad.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embriofetal en monas a las que se administró lenalidomida a dosis desde 0,5 y hasta 4 mg/kg al día. Los resultados de este estudio indican que la 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 linfóide 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 tóxi-

Laboratorio DUSA S.A.

[Handwritten Signature]
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 División Tecnología



cos 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.

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM).

Forma de administración

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

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalídomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Síndrome mielodisplásico: La dosis inicial recomendada de Lenalídomida DOSA para el tratamiento de los pacientes con síndrome mielodisplásico (SDM) con anemia dependiente de transfusiones es de 10 mg una vez al día con la ingesta de agua. Los pacientes no deben romper, masticar ni abrir las capsulas. La dosis debe ser ajustada según el recuento de plaquetas y neutrófilos según las recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con SDM que constan en la guía informativa para profesionales sanitarios sobre el tratamiento con lenalídomida DOSA.

Laboratorio DOSA S.A.

[Firma]
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 12/1/2013



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

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

• *Etapas de reducción de la dosis*

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

Recuento de plaquetas

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$ 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 lena domida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Dirección: Tucumán



Primera disminución 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. Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día. 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 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

Población pediátrica

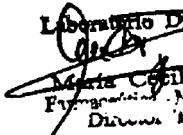
No existe experiencia en niños ni adolescentes. Por lo tanto, lenalidomida no debe usarse en la población pediátrica (Menores de 18 años).

Pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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


 Laboratorio DOSA S.A.
 María Celia Terzo
 Farmacología, Caracas, 1993
 División Tecnología



En pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos**
Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la 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.

** La dosis puede aumentarse a 10 mg una vez al día si el paciente tolera el tratamiento.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Contraindicaciones

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre el embarazo

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

Laboratorio DUSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Dirección General



descritas con talidomida (ver Embarazo y lactancia y Datos preclínicos sobre seguridad). Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de la lenalidomida en los seres humanos.

En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

La capacidad de gestación debe ser evaluada y determinada por un médico especialista en ginecología.

Criterios orientativos 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 no descarta la capacidad de gestación.

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).

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.

Laboratorio BOSQ S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Maria Cecilia Terzo
 Farmacéutica, N.º 12.153
 Dirección: Tucumán



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 8

riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con la lenalidomida.

En la etapa post-comercialización, se han realizado dentro y fuera de los Estados Unidos una serie de ensayos clínicos controlados en pacientes con mieloma múltiple bajo tratamiento con lenalidomida por períodos prolongados y los datos preliminares indicarían que existe un riesgo incrementado de neoplasias secundarias, particularmente leucemia aguda mieloblastica y linfomas de células B en comparación con los controles no tratados con lenalidomida.

Asesoramiento

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

- Comprende el riesgo teratógeno esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se 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 (ver Propiedades Farmacocinéticas). Como medida de precaución, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

Laboratorio DUSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Responsable de Control de Calidad
 Dirección: Buenos Aires



- 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.
- 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 lenalídomida, 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.

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalídomida y dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un período de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
 Directora General
 1993



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. La 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.

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 (ver **Propiedades farmacocinéticas**). 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 períodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su

Laboratorio DOSA S.A.

[Handwritten Signature]
Marta Cecilia Terzo
Ejecutiva de Ventas
División de Ventas



pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

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.

Trastornos cardiovasculares

Tromboembolismo venoso

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas**). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombo sis, 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, 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.

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquéllos con factores de riesgo conocidos. Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ej.: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Neutropenia y trombocitopenia

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Directora Ejecutiva



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

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

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

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

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

Insuficiencia renal

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

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la

Laboratorio FENSA S.A.

[Handwritten signature]
Marta Cecilia Torres
Farmacología, 12 Oct. 1993
División Toxicología



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 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 (ver Reacciones Adversas). 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 y necrólisis epidérmica tóxica. 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 Dosa 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 y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con pre-

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo

Farmacéutica M.V. 12.143

Director Técnico



caución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones Adversas).

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, la lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si la 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia).

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

Warfarina

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

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida 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

Laboratorio DUSA S.A.
Marta Cecilia
DUSA S.A.
DUSA S.A.



dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

Embarazo y lactancia

Embarazo (ver también secciones **Contraindicaciones** y **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción 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 (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Por lo tanto, se espera un efecto teratogéno de la lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo (ver **Contraindicaciones**).

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 (ver **Propiedades farmacocinéticas**). 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.

Lactancia

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

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.

Laboratorio DCSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica - P. 22 - 12 143
Diciembre 1999



Reacciones adversas

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objeto de estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con placebo/dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (39,7%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con placebo/dexametasona (70,4%).

325 (92%) pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona sufrieron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Neutropenia de grado 4 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se 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 ($< 1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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.

En los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización se han observado las siguientes reacciones adversas:

Los informes de la experiencia postcomercialización están marcados con †

Infecciones e infestaciones:

Laboratorio DUSA S.A.
 María Cecilia Tezo
 Dra. Tezo
 Dra. Tezo



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

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

Poco frecuentes: Carcinoma basocelular, glioblastoma multiforme
Raras: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Anemia*, neutropenia*, trombocitopenia*, trastorno hemorrágico

Frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia*, linfopenia*
Poco frecuentes: Granulocitopenia, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis, hipercoagulación, coagulopatía, monocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipogammaglobulinemia adquirida
Raras: Reacción de hipersensibilidad

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

Laboratorio DUSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Especialista en Hematología
Diciembre 1988



de desarrollo, gota, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, aumento del apetito

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

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 cardiacos

Frecuentes: Fibrilación auricular, palpitaciones, infarto de miocardio

Laboratorio BOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica
Buenos Aires



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

Trastornos vasculares

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

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.

Frecuencia no conocida: Neumonitis intersticial†

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, hemorragia rectal

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

Frecuencia no conocida: Pancreatitis†

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

Librería ROSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica - J.C.M. 12.143
 Director Técnico



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, angioedema†, eczema, eritrosis, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción papular, hiperqueratosis, fisuras cutáneas, acné,

dermatitis acneiforme, líquen 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

Raras: Síndrome de Stevens-Johnson†, necrólisis epidérmica tóxica†

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 renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal, hematuria

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Poco frecuentes: Anomalía cromosómica

Laboratorio HUSA S.A.

Media Cecilia Terzo
 Madrid, España
 1983



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

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*

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: Contusión

Poco frecuentes: Complicación de las heridas

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 intracranial); 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).

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.

Laboratorio DOSA S.A.

[Signature]
 María Cecilia Torres
 Farmacéutica
 D. 12.143

2901



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

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

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 25°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

Presentaciones.

LENALIDOMIDA 5 DOSA, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

LENALIDOMIDA 10 DOSA, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

LENALIDOMIDA 15 DOSA, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

LENALIDOMIDA 25 DOSA, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

Instrucciones de uso y manipulación

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.

Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión puede ser letal.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: En trámite

Fecha de última actualización:

Elaborado en:

Laboratorio ~~XXXX~~ S.A.
[Handwritten Signature]
María Cecilia Terzo
Profesora Titular, N.º 12.153
Durazno, Uruguay

2901



Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
M.C. Terzo
María Cecilia Terzo
Farmacéutica A.N.M.A.T. 12.153
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 5 DOSA
LENALIDOMIDA 5mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula de LENALIDOMIDA 5 DOSA contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	185,0 mg
Celulosa Microcristalina	95,0 mg
Croscaramelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 7 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

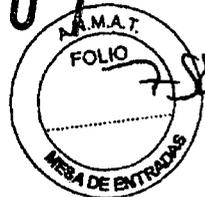
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Firma
Buenos Aires

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

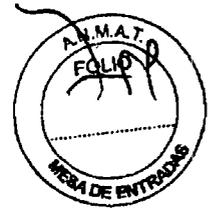
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
[Handwritten Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica - C1427AKC
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 5 DOSA
LENALIDOMIDA 5mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula de LENALIDOMIDA 5 DOSA contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	185,0 mg
Celulosa Microcristalina	95,0 mg
Croscaramelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 21 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOSA S.A.
Dra. Cecilia Terzo
Farmacéutica A.M.T. 12153
Buenos Aires

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

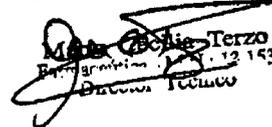
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María C. Terzo
Farmacéutica
Director Técnico

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 5 DOSA
LENALIDOMIDA 5mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula de LENALIDOMIDA 5 DOSA contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	185,0 mg
Celulosa Microcristalina	95,0 mg
Croscaramelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 28 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOSA S.A.

[Handwritten Signature]
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica
Buenos Aires

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
María C. Terzo
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 5 DOSA
LENALIDOMIDA 5mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula de LENALIDOMIDA 5 DOSA contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	185,0 mg
Celulosa Microcristalina	95,0 mg
Croscaramelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 250 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud S.A.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Firma: [Signature]
112 153

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Firma autorizada N° 12.143
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 5 DOSA
LENALIDOMIDA 5mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula de LENALIDOMIDA 5 DOSA contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	185,0 mg
Celulosa Microcristalina	95,0 mg
Croscaramelosa Sódica	12,5 mg
Estearato de Magnesio	2,50 mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 500 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Directora General

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

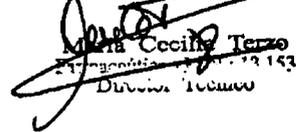
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 10 DOSA
LENALIDOMIDA 10mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA	10,0mg
Lactosa anhidra	260,0mg
Celulosa Microcristalina	160,0mg
Croscarmelosa Sódica	17,0mg
Estearato de Magnesio	3,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 7 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOSA S.A.
Mario Cecilia Terzo
Firmado el 23/12/1993
Dra. Cecilia Terzo

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo

Pharmacologist, 1970-1983

Director Técnico

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 10 DOSA
LENALIDOMIDA 10mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA	10,0mg
Lactosa anhidra	260,0mg
Celulosa Microcristalina	160,0mg
Croscarmelosa Sódica	17,0mg
Estearato de Magnesio	3,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 21 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

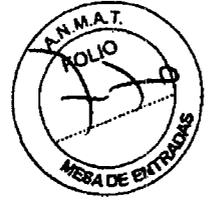
Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Duroso, Tucumán

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica, Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diosa S.A.
11.12.143

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 10 DOSA
LENALIDOMIDA 10mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA	10,0mg
Lactosa anhidra	260,0mg
Celulosa Microcristalina	160,0mg
Croscarmelosa Sódica	17,0mg
Estearato de Magnesio	3,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 28 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio DOBA S.A.
[Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diciembre 1993

2901



Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

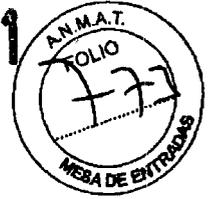
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
C.A.
María Cecilia Terzo
F.C. (Inscripción N.º 12.143)
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 10 DOSA
LENALIDOMIDA 10mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA	10,0mg
Lactosa anhidra	260,0mg
Celulosa Microcristalina	160,0mg
Croscaramelosa Sódica	17,0mg
Estearato de Magnesio	3,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 250 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Buenos Aires

2901



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

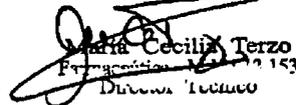
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

290



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 10 DOSA
LENALIDOMIDA 10mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 10 DOSA

LENALIDOMIDA	10,0mg
Lactosa anhidra	260,0mg
Celulosa Microcristalina	160,0mg
Croscaramelosa Sódica	17,0mg
Estearato de Magnesio	3,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 500 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo
F. 12.143
D. 12.143

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica - N° 13.153
Director Técnico

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 15 DOSA
LENALIDOMIDA 15mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA	15mg
Lactosa anhidra	294,0mg
Celulosa Microcristalina	186,0mg
Croscarmelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 7 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Mario C. C. Terzo
Farmacéutico
D. N.º 12.143

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 15 DOSA
LENALIDOMIDA 15mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA	15mg
Lactosa anhidra	294,0mg
Celulosa Microcristalina	186,0mg
Croscaramelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 21 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica
Buenos Aires, Argentina

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
C1427AKC

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 15 DOSA
LENALIDOMIDA 15mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA	15mg
Lactosa anhidra	294,0mg
Celulosa Microcristalina	186,0mg
Croscarmelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 28 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Estrella Terzo
Escriba
D. N. 143

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

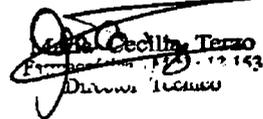
Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 15 DOSA
LENALIDOMIDA 15mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA	15mg
Lactosa anhidra	294,0mg
Celulosa Microcristalina	186,0mg
Croscarmelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 250 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Pharm. B. 12.143
Directora General

2901



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

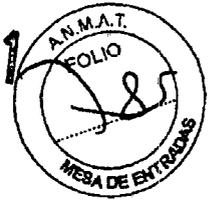
Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 15 DOSA
LENALIDOMIDA 15mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 15 DOSA

LENALIDOMIDA	15mg
Lactosa anhidra	294,0mg
Celulosa Microcristalina	186,0mg
Croscaramelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 500 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

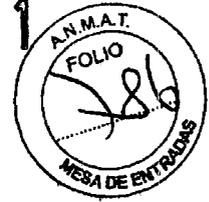
Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Firma: 11/11/143
Director General

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

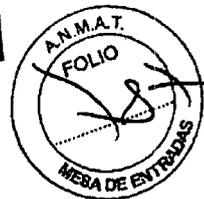
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Profesora en Farmacia N° 12.153
Directora Técnico

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 25 DOSA
LENALIDOMIDA 25mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA	25mg
Lactosa anhidra	289,0mg
Celulosa Microcristalina	181,0mg
Croscarmelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 7 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica
Buenos Aires

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 25 DOSA
LENALIDOMIDA 25mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA	25mg
Lactosa anhidra	289,0mg
Celulosa Microcristalina	181,0mg
Croscarmelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 21 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Firmado en Buenos Aires el 12/12/13

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
[Handwritten Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 25 DOSA
LENALIDOMIDA 25mg
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA	25mg
Lactosa anhidra	289,0mg
Celulosa Microcristalina	181,0mg
Croscarmelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche conteniendo 28 unidades

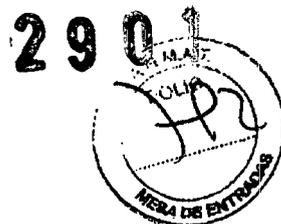
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo
D.N.I. 12.153.153
Directora General



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
[Handwritten Signature]
María Cecilia Terzo
Escriba - 1951 - 1953
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 25 DOSA
LENALIDOMIDA 25mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA	25mg
Lactosa anhidra	289,0mg
Celulosa Microcristalina	181,0mg
Croscaramelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 250 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Terzo

Farmacéutica

Director Técnico



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica. Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2901



PROYECTO DE ROTULO
LENALIDOMIDA 25 DOSA
LENALIDOMIDA 25mg
Cápsulas

USO HOSPITALARIO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada Cápsula contiene LENALIDOMIDA 25 DOSA

LENALIDOMIDA	25mg
Lactosa anhidra	289,0mg
Celulosa Microcristalina	181,0mg
Croscaramelosa Sódica	25,0mg
Estearato de Magnesio	5,0mg

Conservación:

Conservar a temperatura menor a 25° C, en su envase original.

Presentación:

Estuche, conteniendo 500 unidades

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.
Nilda Cecilia Terzo
Directora General

2901



Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Lugar de elaboración:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica