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

DISPOSICIÓN Nº 2858

BUENOS AIRES, 17 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000229-13-0 y agregado Nº 1-0047-0000-003103-13-3 del registro de la Administración ; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en la Disposición Nº 7301/12 por la cual se autoriza la inscripción en el REM de la especialidad medicinal denominada LUNADIN / LENALIDOMINA, forma farmaceútica y concentración: CÁPSULA DURA, LENALIDOMINA, 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; certificado Nº 56.952.

Que los errores detectados recaen en los prospectos autorizados.

Que dicho error material se considera subsanable en los términos de lo normado por el Artículo 101 del Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 29 la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifíquense los errores materiales detectados en el Anexo II de la Disposición Nº 7301/12, para la especialidad medicinal denominada LUNADIN / LENALIDOMINA; propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, según lo detallado en el Anexo de Modificaciones integrante de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a integrar parte de la disposición y el que

deberá agregarse al certificado Nº 56.952, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectué la agregación del Anexo de Modificaciones al certificado original y haga entrega de copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, Cumplido, archívese. PERMANENTEMENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-000229-13-0 y agregado Nº 1-0047-0000-003103-13-3

DISPOSICION Nº 2858

mb

Dr. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...2..8..5...8 a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.952 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: LUNADIN / LENALIDOMINA.-

Forma farmaceútica y concentración: CÁPSULA DURA, LENALIDOMINA, 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7301/12, Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-020415-10-0.-

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTOS	ANEXO II - DISPOSICIÓN Nº 7301/12	PROSPECTOS de fojas 7 a 26, 31 a 50, 55 a 74 del expediente Nº 1-47-3103-13-3, corresponde desglosar las fojas 7 a 26.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A Certificado de Autorización N° 56.952 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días 17 MAY 2013, del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-000229-13-0 y agregado N° 1-0047-0000-003103-13-3

DISPOSICION N° 2858

mb

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2858

PROYECTO DE PROSPECTO

LUNADIN
LENALIDOMIDA
Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de..... contiene:	**5 mg**	**10 mg**	**15 mg**	**25 mg**
Lenalidomida	5 mg	10 mg	15 mg	25 mg
Lactosa	147 mg	294 mg	289 mg	200 mg
Celulosa microcristalina	40 mg	80 mg	80 mg	159 mg
Croscarmelosa sódica	6 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Estearato de magnesio	2 mg	4 mg	4 mg	4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor.

Clasificación ATC: L04AX04

INDICACIONES

Lenalidomida está indicada para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio -1- asociados con una anomalía citogenética de deleción 5q, con o sin otras anomalías citogenéticas adicionales.

Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 8 MESA DE ENTRADAS

FARMACOCINÉTICA

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y puede por lo tanto existir como las formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se elabora como la mezcla racémica. Lenalidomida es generalmente más soluble en solventes orgánicos pero exhibe la mayor solubilidad en solución de Ácido Clorhídrico 0,1N.

Absorción

Lenalidomida, en voluntarios sanos, es rápidamente absorbida luego de la administración oral con una concentración máxima plasmática entre 0,625 y 1,5 horas post-dosis. La co-administración con comida no altera el grado de absorción (AUC) pero reduce la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 36%. La disposición farmacocinética de Lenalidomida es lineal. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) aumenta proporcionalmente con los aumentos de dosis. Las dosis múltiples no causan marcada acumulación de la droga. En plasma, la exposición relativa a los enantiómeros S- y R- de Lenalidomida es aproximadamente de 56% y 44%, respectivamente.

Distribución

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de (^{14}C)-Lenalidomida resultó baja, con una unión media a proteínas plasmáticas de 22,7% y 29,2% en pacientes con mieloma múltiple y voluntarios sanos, respectivamente.

La Lenalidomida está presente en el semen humano (< 0,01% de la dosis) luego de la administración de 25 mg/día y es indetectable en el semen de un individuo sano 3 días luego de finalizado el tratamiento.

Metabolismo y Excreción

Estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A.

Lenalidomida se elimina mayoritariamente sin cambios a través de la excreción urinaria. La contribución de la excreción renal al clearance total en individuos con función renal normal fue de 65-85%. Se observó que la vida media de eliminación se incrementa con la dosis, desde aproximadamente 3 horas a 5 mg hasta aproximadamente 9 horas a dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta brinda un mejor estimativo del $t_{½}$). Los niveles estacionarios se obtienen hacia el día 4.

Los análisis farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal indican que a medida que disminuye la función renal (< 50 ml/min), el clearance total de la droga disminuye proporcionalmente, lo cual resulta en un aumento del AUC. La vida media de Lenalidomida aumentó de aproximadamente 3,5 horas en individuos con clearance de creatinina mayor a 50 ml/min a más de 9 horas en individuos con función renal reducida y clearance menor a 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La C_{max} fue similar entre individuos sanos y pacientes con insuficiencia renal. Los ajustes de dosis recomendados en pacientes con función renal deteriorada se describen más adelante.

Los análisis farmacocinéticos basados en estudios de mieloma múltiple indican que Lenalidomida se absorbe rápidamente a todos los niveles de dosis, con una concentración máxima plasmática entre 0,5 y 4,0 horas luego de la dosis en los días 1 y 28. La C_{max} y los valores de AUC aumentan proporcionalmente con la dosis luego de dosis únicas múltiples en pacientes con mieloma múltiple. La exposición en pacientes con mieloma múltiple es levemente mayor, en base a valores de C_{max} y AUC comparados con voluntarios sanos, dado que la fracción clearance/biodisponibilidad de las drogas (CL/F) en pacientes con mieloma múltiple es menor que en voluntarios sanos (aproximadamente 200 ml/min en comparación a 300 ml/min). Estos hallazgos son consistentes con el compromiso renal observado en los pacientes con mieloma múltiple, posiblemente como consecuencia de su edad (en promedio de 58 vs. 29 para voluntarios) y su enfermedad.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración

Lenalidomida, cápsulas, debe ser administrada aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse, sino que deben tragarse enteras, preferiblemente con agua, junto o no con la comida. Si el paciente omite tomar una dosis a la hora indicada, puede tomarla más tarde sólo en caso de que hayan pasado menos de 12 horas. Si han transcurrido más de 12 horas de la dosis omitida, el paciente no debe tomar dicha dosis, sino tomar la dosis del día siguiente a la hora habitual.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial de Lenalidomida recomendada es 10 mg diarios ingerida con agua. La dosis debe continuarse o modificarse de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

En los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg diarios y desarrollan trombocitopenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Si se presenta trombocitopenia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Nivel basal ≥ 100.000/µl	
Cuando el recuento de plaquetas:	*Curso recomendado*
Disminuye a < 50.000/µl	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Recupera a ≥ 50.000/µl	Restaurar Lenalidomida a 5 mg diarios.
Nivel basal < 100.000/µl	
Cuando el recuento de plaquetas:	*Curso recomendado*
Disminuye al 50% del nivel basal.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Si el nivel basal era ≥ 60.000/µl y regresa a ≥ 50.000/µl.	Restaurar Lenalidomida a 5 mg diarios.
Si el nivel basal era < 60.000/µl y regresa a ≥ 30.000/µl.	Restaurar Lenalidomida a 5 mg diarios.
Si se presenta trombocitopenia luego de 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Cuando el recuento de plaquetas:	*Curso recomendado*
Es < 30.000/µl o < 50.000/µl y requiere transfusión de plaquetas.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Recupera a ≥ 30.000/µl (sin falla hemostática).	Restaurar Lenalidomida a 5 mg diarios.

En los pacientes que reciben una dosis de 5 mg diarios y desarrollan trombocitopenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Si se presenta trombocitopenia durante el tratamiento a 5 mg diarios:	
Cuando el recuento de plaquetas:	*Curso recomendado*
Es < 30.000/µl o < 50.000/µl y requiere transfusión de plaquetas.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Recupera a ≥ 30.000/µl (sin falla hemostática).	Restaurar Lenalidomida a 5 mg cada 2 días.

En los pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios y desarrollan neutropenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferri
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Si se presenta neutropenia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Nivel basal ≥ 1.000/µl	
Cuando el recuento de neutrófilos:	*Curso recomendado*
Disminuye a < 750/µl	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Recupera a ≥ 1.000/µl	Restaurar Lenalidomida en 5 mg diarios
Nivel basal < 1.000/µl	
Cuando el recuento de neutrófilos:	*Curso recomendado*
Disminuye a < 500/µl	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Recupera a ≥ 500/µl	Restaurar Lenalidomida en 5 mg diarios
Si se presenta neutropenia luego de 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Cuando el recuento de neutrófilos:	*Curso recomendado*
Es < 500/µl durante más de 7 días o < 500/µl y asociado a fiebre (≥ 38,5°C)	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Recupera a ≥ 500/µl	Restaurar Lenalidomida en 5 mg cada 2 días

En los pacientes que reciben una dosis de 5 mg diarios y desarrollan neutropenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Si se presenta neutropenia durante el tratamiento a 5 mg diarios:	
Cuando el recuento de neutrófilos:	*Curso recomendado*
Es < 500/µl durante más de 7 días o < 500/µl y asociado a fiebre (≥ 38,5°C)	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Recupera a ≥ 500/µl	Restaurar Lenalidomida a 2,5 mg cada 2 días

Mieloma múltiple

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

La dosis inicial de Lenalidomida recomendada es 25 mg en forma oral una vez al día durante 21 días, dentro de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es 40 mg en forma oral una vez al día, los días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de terapia; y luego 40 mg una vez al día los días 1 a 4 cada 28 días. La dosis debe continuarse o modificarse de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio.

El tratamiento con Lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es menor a 1.000/µl, y/o el recuento de plaquetas es menor a 75.000/µl o menor a 30.000/µl, dependiendo de la infiltración de médula ósea por las células plasmáticas.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y reinicio del tratamiento

Se recomiendan los ajustes de dosis, tal como se resume a continuación, a fin de manejar la neutropenia o trombocitopenia grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4, juzgadas de estar relacionadas con Lenalidomida.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferri
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N.M.A.T. FOLIO 4 MESA DE ENTRADAS

Recuento de plaquetas: **Trombocitopenia**	
Cuando el recuento de plaquetas:	*Curso recomendado*
Disminuye por 1ª vez a < 30.000/µl.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Realizar recuentos semanales de seguimiento.
Recupera a ≥ 30.000/µl.	Restaurar Lenalidomida en 15 mg diarios.
Para cada disminución subsiguiente < 30.000/µl.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Recupera a ≥ 30.000/µl.	Restaurar Lenalidomida en 5 mg menos a la dosis anterior. No administrar menos de 5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos: **Neutropenia**	
Cuando el recuento de neutrófilos:	*Curso recomendado*
Disminuye por 1° vez a < 500/µl.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Recupera a ≥ 500/µl y la neutropenia es la única toxicidad observada.	Restaurar Lenalidomida en 25 mg diarios.
Recupera a ≥ 500/µl y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis.	Restaurar Lenalidomida en 15 mg diarios.
Para cada disminución subsiguiente < 500/µl.	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Recupera a ≥ 500/µl.	Restaurar Lenalidomida en 5 mg menos a la dosis anterior. No administrar menos de 5 mg diarios.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el tratamiento de los pacientes.

Uso en pacientes con función renal deteriorada

Lenalidomida se excreta principalmente sin modificaciones por vía renal, por lo tanto, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y se recomienda monitoreo de la función renal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Para pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloma múltiple, con deterioro moderado o grave de la función renal, o enfermedad renal terminal se recomiendan los siguientes ajustes de dosis en el inicio de la terapia.

Función renal (Clearance de creatinina: CLcr)	**Ajuste de Dosis**	
	Mieloma múltiple	**Síndromes mielodisplásicos**
Insuficiencia renal moderada (CLcr: 30 - 50 ml/min).	10 mg diarios*	5 mg diarios
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, sin requerimiento de diálisis).	15 mg cada 2 días**	5 mg cada 2 días
Enfermedad renal terminal (CLcr < 30 ml/min, con requerimiento de diálisis).	5 mg diarios. Los días de diálisis, la dosis debe administrarse luego de la diálisis.	5 mg 3 veces a la semana luego de cada diálisis

* La dosis puede escalarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos, si el paciente no responde al tratamiento y es tolerante al mismo.

** La dosis puede escalarse a 10 mg una vez al día si el paciente es tolerante al tratamiento.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Fer
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

Uso en población pediátrica

No existe experiencia en niños ni adolescentes. Por lo tanto, Lenalidomida no debe usarse en la población pediátrica (entre 0 y 17 años).

Uso en 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. 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 monitorear la función renal.

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

Lenalidomida está contraindicada en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en edad fértil, si no cumplen con el Programa de Prevención de Embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Riesgo potencial de defectos de nacimiento

Lenalidomida es un análogo de talidomida. Talidomida es una conocida sustancia activa teratogénica humana que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales. Si Lenalidomida se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos o la muerte del bebé nonato. Las pacientes mujeres deben ser advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Lenalidomida. Los pacientes varones deberán utilizar preservativo. Si ocurre embarazo durante el tratamiento, se deberá discontinuar la droga inmediatamente.

Lenalidomida se encuentra bajo un Plan de Minimización de Riesgos. Ante posibles situaciones de exposición fetal a la droga o reacciones adversas, usted puede contactar a Laboratorio TUTEUR al 5787-2222 o comunicarse con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al 0800-333-1234.

Todas las pacientes mujeres deberán seguir el Programa de Prevención de Embarazo, a menos que haya evidencia confiable de que la paciente no tiene capacidad para procrear.

La capacidad de gestación debe ser determinada por un especialista en ginecología. Los criterios orientativos iniciales serían:

Criterios para mujeres sin capacidad de procrear:

Una paciente mujer o una pareja femenina de un paciente varón se considera que tiene el potencial de procrear, a menos que se cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Edad mayor a 50 años y fisiológicamente amenorroeica por más de 1 año.*
- Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un especialista ginecólogo.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.

Farm. Jorgelina Ferri
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

(*La amenorrea causada por terapia contra el cáncer no descarta posibilidad de maternidad.)

Asesoramiento

Pacientes mujeres: Para mujeres con capacidad de procrear, Lenalidomida está contraindicada a menos que la mujer cumpla todas las siguientes condiciones:

- Entiende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Entiende la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, a lo largo de toda la duración del tratamiento y 4 semanas después de finalizado de tratamiento.
- Incluso si una mujer en edad fértil presenta amenorrea, deberá seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.
- Debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces.
- Debe estar informada y entender las consecuencias potenciales del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe un riesgo de embarazo.
- Entiende la necesidad de iniciar el tratamiento anticonceptivo tan pronto como Lenalidomida es indicada, luego de una prueba de embarazo negativa.
- Comprende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo periódicas excepto en el caso de ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Reconoce que ella comprende los peligros y las precauciones necesarias, asociadas con el uso de Lenalidomida.

El médico que prescribe Lenalidomida 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.

Pacientes hombres: Para los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles extremadamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en semen humano 3 días después de interrumpir la droga en individuos sanos (ver ***FARMACOCINÉTICA***). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con tiempo de eliminación prolongada como aquellos con insuficiencia renal, todos los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida deben cumplir las siguientes condiciones:

- Comprender el riesgo teratogénico esperado relacionado con actividad sexual con una mujer embarazada, o una mujer en edad fértil.
- Entender la necesidad del uso de preservativo a lo largo de la duración del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 4 semanas después de la interrupción del tratamiento si mantienen actividad sexual con una mujer embarazada o una mujer en edad fértil.
- No deben donar semen.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces diferentes, incluyendo al menos uno altamente eficaz, desde 4 semanas antes de la terapia, durante la terapia y hasta 4 semanas después de la terapia con Lenalidomida, e incluso en caso de interrupción de dosis, a menos que la paciente se comprometa a la abstinencia absoluta y continua confirmada en base mensual. Si no dispone de métodos anticonceptivos eficaces, la paciente deberá remitirse a un médico adecuadamente entrenado para asesoramiento en anticoncepción, a fin de que pueda iniciar este tipo de métodos anticonceptivos.

Los siguientes pueden ser considerados ejemplos de métodos de anticoncepción altamente eficaces:

- Implante
- Sistema intrauterino de liberación de Levonorgestrel (SIL)

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona.
- Ligadura de trompas.
- Actividad sexual únicamente con una pareja masculina vasectomizada. La vasectomía deberá ser confirmada por dos análisis de semen negativos.
- Píldoras inhibidoras de la ovulación conteniendo sólo progestágenos (es decir, desogestrel).

Otros métodos anticonceptivos eficaces incluyen uso de preservativo, diafragma o capuchón cervical.

Debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que reciben Lenalidomida y dexametasona, no se recomiendan las píldoras anticonceptivas orales combinadas (ver ***PRECAUCIONES-Interacciones***). Si una paciente está utilizando actualmente anticoncepción oral combinada, la paciente deberá cambiar a uno de los métodos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo de tromboembolismo venoso continúa durante 4 a 6 semanas después de discontinuar los anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroides puede reducirse durante el co-tratamiento con dexametasona (ver ***PRECAUCIONES-Interacciones***).

Los implantes y los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel están asociados con un mayor riesgo de infección en el momento de la inserción y de sangrado vaginal irregular. Deben considerarse antibióticos profilácticos, particularmente en pacientes con neutropenia.

Los dispositivos intrauterinos liberadores de cobre por lo general no se recomiendan debido a los riesgos potenciales de infección en el momento de la inserción y la pérdida de sangre menstrual, que puede comprometer a 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 utilizando 2 métodos anticonceptivos eficaces 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: Durante el tratamiento, se debe repetir una prueba de embarazo bajo supervisión médica cada 4 semanas, para pacientes con ciclos menstruales regulares, y cada 2 semanas para pacientes con ciclos irregulares, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor. En caso de que la paciente no tenga un período menstrual, o si presenta alguna anormalidad en la prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, deberá realizarse una prueba de embarazo.

Si ocurre un embarazo, debe discontinuarse el tratamiento de inmediato, debe informarse a Laboratorio Tuteur y a la ANMAT, y se deberá derivar al paciente a un especialista en toxicidad reproductiva.

Instrucción a pacientes

El médico deberá brindar información completa sobre el riesgo teratogénico esperado y las medidas de prevención de embarazo estrictas tal como se especifica en el Programa de

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferri
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N.M.A.T. FOLIO 15 MESA DE ENTRADAS

Prevención de Embarazo, a la mujer de maternidad potencial y, cuando corresponda, a los pacientes masculinos.

Toxicidad hematológica: Neutropenia y trombocitopenia

Lenalidomida está asociada significativamente a neutropenia y trombocitopenia.

Los pacientes con síndrome mielodisplásico por deleción 5q deberán realizarse monitoreos del recuento celular sanguíneo una vez por semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Puede ser necesario una reducción o interrupción de la dosis (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). El médico podrá considerar el uso de factores de crecimiento o transfusión sanguínea para el manejo de los pacientes.

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida con dexametasona está asociada con una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (5,1% en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona en comparación con 0,6% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona; ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 4 con poca frecuencia (0,6% en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona en comparación con 0,0% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona; ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Se les debe advertir a los pacientes que informen los episodios febriles con prontitud. Puede ser necesario una reducción o interrupción de la dosis (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento para el manejo de estos pacientes.

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida con dexametasona está asociada con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona en comparación con el 2,3% y 0,0% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona; ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Se les aconseja a pacientes y médicos estar alertas de los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante susceptible de inducir sangrado (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Puede ser necesaria una reducción o interrupción de dosis de Lenalidomida (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Debe realizarse en todos los pacientes con mieloma múltiple un hemograma completo, que incluya fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio del tratamiento con Lenalidomida, cada dos semanas durante las primeras 12 semanas de tratamiento, y luego mensualmente de ahí en adelante, para monitorear las posibles citopenias.

Las mayores toxicidades limitantes de dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Por lo tanto, la co-administración de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Tromboembolismo venoso

La combinación de Lenalidomida con dexametasona está asociada con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en pacientes con mieloma múltiple (ver ***PRECAUCIONES-INTERACCIONES*** y ***REACCIONES ADVERSAS***).

La administración concomitante de agentes eritropoyéticos o una historia anterior de TVP también puede aumentar el riesgo trombótico en estos pacientes. Por lo tanto, los agentes eritropoyéticos u otros agentes que incrementen el riesgo de trombosis, tales como la terapia de reemplazo hormonal, deben utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben Lenalidomida con dexametasona. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl. Se debe advertir a los pacientes y médicos que estén alertas de los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferri
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 16 TRADAS

atención médica si desarrollan síntomas tales como dificultad respiratoria, dolor torácico o edema de las extremidades. Se recomienda el uso de medicamentos antitrombóticos profilácticos, tales como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de adoptar medidas profilácticas antitrombóticas debe tomarse luego de una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente individual.

Infarto de miocardio

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

Segundas neoplasias malignas primarias

En ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma previamente tratado que recibieron lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles. Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

En ensayos clínicos de mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron Lenalidomida en comparación con los controles. Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA, SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró Lenalidomida tras recibir trasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

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

Función tiroidea

Se han descripto casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse el monitoreo de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Fer
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N.M.A.T. FOLIO A MESA DE ENTRADAS

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado casos de angioedema, Síndrome de Stevens Johnson (SJS) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Lenalidomida debe ser descontinuada si se produce angioedema, erupción exfoliante o bullosa, o si se sospecha de SJS o NET, y no debería reanudarse tras la interrupción de estas reacciones. Debe considerarse la interrupción o suspensión de la Lenalidomida si se presentan otras formas de reacción de la piel, dependiendo de la gravedad. Los pacientes con un historial de reacciones cutáneas graves asociadas al tratamiento con talidomida no deben recibir Lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

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

Análisis de laboratorio

Debe realizarse para todos los pacientes un hemograma completo, que incluya fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio del tratamiento con Lenalidomida, cada semana durante las primeras 8 semanas, y una vez al mes a partir de entonces, para monitorear las posibles citopenias.

Interacciones con otros medicamentos

Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, tales como la terapia de reemplazo hormonal, deben usarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple, que reciben Lenalidomida con dexametasona (ver ***ADVERTENCIAS*** y ***REACCIONES ADVERSAS***).

Anticonceptivos orales: No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, Lenalidomida, en las diversas concentraciones ensayadas, no indujo los sistemas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera una inducción que conduzca a una menor eficacia de otras drogas, tales como los anticonceptivos hormonales, si Lenalidomida se administrado por sí sola. Sin embargo, se conoce que dexametasona es un inductor débil a moderado del CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a transportadores. No puede excluirse que la eficacia de los anticonceptivos orales se vea reducida durante el tratamiento. Deben adoptarse medidas eficaces para evitar el embarazo (ver ***ADVERTENCIAS*** y ***PRECAUCIONES-Embarazo***).

Los resultados de los estudios *in vitro* de metabolismo humano indican que Lenalidomida no es metabolizada 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. Estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

Warfarina: La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de Lenalidomida no tuvo efectos sobre la farmacocinética de una dosis única de R- y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de Lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si existe una interacción durante el uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático débil a moderado y su efecto sobre la warfarina es desconocido. Se recomienda la supervisión estrecha de la concentración de la warfarina durante el tratamiento.

Digoxina: La administración concomitante de digoxina con Lenalidomida 10 mg/día incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14% con un

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 18 MESA DE ENTRADAS

90% de IC (intervalo de confianza) [0,52%-28,2%]. No se conoce si el efecto sería diferente en las condiciones de uso clínico (dosis más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, se recomienda la supervisión de la concentración de digoxina durante el tratamiento con Lenalidomida.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Estudios de mutagenicidad *in vitro* (test de Ames de mutación bacteriana, transformación de linfocitos humanos periféricos, linfoma de ratón, células de embriones de hamster sirio) e *in vivo* (test del micronúcleo en ratas) no revelaron efectos relacionados a la droga, ya sea a nivel genético o cromosómico. No se han realizado estudios de carcinogénesis con Lenalidomida.

Teratogénesis

Se ha llevado a cabo un estudio de desarrollo embrio-fetal en monos que recibieron dosis de 0,5 y hasta 4 mg/kg/día de Lenalidomida. Los resultados de este estudio indican que Lenalidomida produce malformaciones externas, incluyendo ano imperforado y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (acortadas, malformadas, rotaciones incorrectas, ausencia de segmentos de las extremidades, oligo y/o polidactilia) en la descendencia de monos hembras que recibieron la droga durante el embarazo.

Diversos efectos viscerales (decoloración, focos rojos en diferentes órganos, pequeñas masas incoloras sobre la válvula aurículoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma malformado) también se observaron en fetos únicos.

Se han realizado estudios previos de toxicidad durante el desarrollo en conejos. En estos estudios, se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg/día por vía oral. Se observó ausencia del lóbulo medio del pulmón a las dosis 10 y 20 mg/kg/día, con dependencia de la dosis; se observaron riñones desplazados a la dosis 20 mg/kg/día. A pesar de que se observó a niveles de toxicidad materna, pueden ser atribuibles a un efecto directo. También se observaron variaciones en tejido blando y esqueleto en los fetos a dosis de 10 y 20 mg/kg/día.

Embarazo: Categoría X (ver también ***CONTRAINDICACIONES*** y ***ADVERTENCIAS***)

Lenalidomida está estructuralmente relacionada con la talidomida. Talidomida es una conocida sustancia activa teratogénica humana que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales. En monos, Lenalidomida indujo malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de Lenalidomida en humanos, por lo cual está contraindicada durante el embarazo (ver ***CONTRAINDICACIONES***).

Todas las pacientes mujeres deberán seguir el Programa de Prevención de Embarazo, a menos que haya evidencia confiable de que la paciente no tiene capacidad para procrear.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Si el embarazo ocurre en una mujer tratada con Lenalidomida, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato, debe informarse a Laboratorio Tuteur y a la ANMAT, y la paciente debe ser derivada a un especialista en toxicidad reproductiva para su evaluación y asesoramiento. Si el embarazo se produce en la pareja de un paciente varón que recibe Lenalidomida, debe informarse a Laboratorio Tuteur y a la ANMAT, y la pareja debe ser derivada a un especialista en toxicidad reproductiva para su evaluación y asesoramiento.

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles extremadamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en semen humano 3 días después de interrumpir la droga en el individuos sanos (ver ***FARMACOCINÉTICA***). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con tiempo de eliminación prolongada, como aquellos con insuficiencia renal, todos los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida deben utilizar preservativos a lo largo de la duración del tratamiento, en los períodos de descanso (interrupción de la administración) y durante 4 semanas después de la interrupción del tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no sigue ningún método

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 19 MESA DE ENTRADAS

anticonceptivo. Además, los pacientes que reciben Lenalidomida no deben donar semen.

Lactancia

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

Uso en pacientes pediátricos

No hay experiencia de uso de Lenalidomida en niños y adolescentes. Por lo tanto, no debe utilizarse Lenalidomida en el grupo de edad pediátrica (0 - 17 años).

Uso en pacientes ancianos

Los efectos de la edad sobre la farmacocinética de Lenalidomida no han sido estudiados.

Lenalidomida ha sido utilizada en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años de edad. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona.

Lenalidomida ha sido utilizada en ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos con deleción 5q de hasta 95 años de edad. Aunque la frecuencia general de eventos adversos fue igual en pacientes de más de 65 años y en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos serios resultó mayor en pacientes mayores a 65 años de edad respecto de pacientes más jóvenes (54% vs 33%). Una mayor proporción de pacientes mayores a 65 años discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos, en relación a pacientes más jóvenes (27% vs 16%).

En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor predisposición de las personas mayores. Dado que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de presentar función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y debe monitorearse la función renal.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por vía renal. Por lo tanto, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y se recomienda monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Uso en pacientes con deterioro de función hepática

Lenalidomida no ha sido estudiada formalmente en pacientes con deterioro de la función hepática y no existen recomendaciones de dosis específicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Lenalidomida puede tener influencia leve o moderada en la capacidad de la conducir y usar maquinarias. Se ha reportado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir u operar máquinas.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante la terapia o por una semana después de la interrupción de la Lenalidomida.

Cápsulas no utilizadas: Se les debe recomendar a los pacientes nunca compartir este medicamento con otra persona.

REACCIONES ADVERSAS

Síndromes mielodisplásicos

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 20 MESA DE ENTRADAS

En estudios clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos con deleción 5q se informó al menos un evento adverso en todos los pacientes que fueron tratados con una dosis inicial de 10 mg de Lenalidomida. Los eventos adversos más frecuentemente informados estaban relacionados con trastornos sanguíneos y del sistema linfático, trastornos de la piel y tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y en el sitio de administración (Ver ***PRECAUCIONES***). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron trombocitopenia (61,5%) y neutropenia (58,8%). Los siguientes eventos adversos más comunes observados fueron diarrea (48,6%), prurito (41,9%), erupción cutánea (35,8%) y fatiga (31,1%).

A continuación se enumeran los eventos adversos que se registraron en ≥ 5% de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio clínico del MDS 5q, según sistema de órganos y en orden decreciente de aparición:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Prurito, erupción, sequedad de la piel, contusión, sudoración nocturna, aumento de la sudoración, equimosis, eritema.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, constipación, náuseas, dolor abdominal, vómitos, dolor abdominal superior, sequedad de boca, deposiciones blandas.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Nasofaringitis, tos, disnea, faringitis, epistaxis, disnea de esfuerzo, rinitis, bronquitis.

Trastornos generales y del sitio de administración: Fatiga, pirexia, edema periférico, astenia, edema, dolor, rigidez, dolor torácico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor en las extremidades, mialgia, edema periférico.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, cefalea, hipoestesia, disgeusia, neuropatía, periférica.

Infecciones e infestaciones: Infección de vías respiratorias superiores, neumonía, infección del tracto urinario, sinusitis, celulitis.

Trastornos de metabolismo y nutrición: Hipokalemia, anorexia, hipomagnesemia.

Trastornos hepatobiliares: Aumento de alanina-aminotransferasa.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, depresión.

Trastornos vasculares: Hipertensión.

Trastornos urinarios y renales: Disuria.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones

Trastornos endócrinos: Hipotiroidismo adquirido.

A continuación se enumeran, en orden decreciente de aparición, las reacciones adversas de grado 3 y 4 más frecuentemente observadas, independientemente de su relación al tratamiento con Lenalidomida. En los estudios realizados, a menudo no fue posible distinguir los eventos adversos relacionados con las drogas y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente:

Neutropenia, trombocitopenia, neumonía, erupción cutánea, anemia, leucopenia, fatiga, disnea, dolor de espalda, neutropenia febril, n áuseas, diarrea, pirexia, sepsis, mareos, granulocitopenia, dolor toráxico, embolia pulmonar, distress respiratorio, prurito, pancitopenia, calambres musculares, infección de las vías respiratorias superiores, astenia, falla multiorgánica, epistaxis, hipoxia, efusión pleural, neumonitis, hipertensión pulmonar, vómitos, sudoración aumentada, artralgia, dolor en los miembros, cefalea, síncope.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

2858
A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

En otros estudios clínicos de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos, se reportaron a su vez, los siguientes efectos adversos serios (sin tener en cuenta su relación a la droga en estudio):

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos calientes, infarto esplénico, depresión de médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, falla cardíaca, paro cardiorespiratorio, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.

Trastornos del oído y laberinto: Vértigo.

Trastornos endócrinos: Enfermedad de Basedow.

Trastornos gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipo colónico, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis debida a obstrucción biliar, pancreatitis no especificada, absceso perirrectal, obstrucción de intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y en el sitio de administración: Caídas, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulos, rigidez, muerte súbita.

Trastornos hepatobiliares: Hiperbilirrubinemia, colecistitis aguda, colecistitis, falla hepática.

Trastornos del sistema inmune: Reacción de hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: Infección, bacteriemia, infección de vía central, infección por clostridios, infección del oído, sepsis por *Enterobacter,* infección micótica, infección por herpes viral, influenza, infección renal, sepsis por *Klebsiella,* neumonía lobular, infección localizada, infección oral, infección por *Pseudomonas,* shock séptico, sinusitis, infección estafilocóccica, urosepsis.

Lesiones, intoxicaciones complicaciones de procedimiento: Fractura de fémur, reacción a transfusión, fractura de vértebra cervical, fractura de cuello del fémur, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia post-procedimental, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura con compresión espinal.

Alteraciones de laboratorio: Aumento de creatinina plasmática, descenso de hemoglobina, pruebas de función hepática anormal, aumento de troponina I.

Trastornos de metabolismo y nutrición: Deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artritis no especificada, artritis no especificada agravada, artritis por gota, dolor de cuello, condrocalcinosis .

Tumores benignos, malignos y no especificados: Leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma broncoalveoloar, cáncer de pulmón metastásico, linfoma, cáncer de próstata metastásico.

Trastornos del sistema nervioso: Accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebelar, infarto cerebral, niveles de conciencia deprimidos, diasartria, migraña, compresión de médula espinal, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: Estado de confusión.

Trastornos urinarios y renales: Insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azoemia, cálculos en uréteres, masa renal.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo: Dolor pélvico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Bronquitis, enfermedad obstructiva crónica exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancias.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Dermatosis febril neutrofílica aguda.

Trastornos vasculares: Trombosis venosa profunda, hipotensión, desorden aórtico, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Mieloma múltiple

En estudios controlados de fase III, pacientes con mieloma múltiple fueron expuestos a la combinación Lenalidomida/dexametasona o a la combinación placebo/dexametasona. La duración media de la exposición al tratamiento del estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo Lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo placebo/dexametasona (23,1 semanas). La diferencia correspondió a una tasa más baja de interrupción del tratamiento debida a la menor progresión de la enfermedad en los pacientes expuestos a Lenalidomida/dexametasona (39,7%), respecto a los pacientes tratados con placebo/dexametasona (70,4%).

El 92% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/dexametasona experimentaron por lo menos una reacción adversa, en comparación con 82% en el grupo de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) (ver ***ADVERTENCIAS***).
- Neutropenia grado 4 (ver ***ADVERTENCIAS***).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia que ocurrieron significativamente más frecuentemente en el grupo Lenalidomida/dexametasona en comparación con el grupo placebo/dexametasona fueron: neutropenia (39,4%), fatiga (27,2%), astenia (17,6%), constipación (23,5%), calambres musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) y erupción cutánea (10,2%).

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas, se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy común (≥ 1/10); común (≥ 1/100 a < 1/10); poco común (≥ 1/1000 a < 1/100); raro (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy rara (<1/10000, incluyendo reportes aislados). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos específicos entre ambos grupos de tratamiento. Sólo las reacciones adversas que se marcan con *ocurrieron significativamente con más frecuencia en el grupo de Lenalidomida/dexametasona en comparación con el grupo de placebo/dexametasona.

Informes provenientes de la experiencia post-comercialización están marcados con †.

Infecciones e infestaciones

Comunes: Neumonía*, infección de vías respiratorias inferiores, Herpes Zoster, Herpes Simplex, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, candidiasis oral, infección micótica oral.

Poco comunes: 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 primaria atípica, bronquitis aguda, infección del tracto respiratorio, herpes zoster oftálmico, neuralgia posherpética, infección de próstata, sinobronquitis, candidiasis esofágica, bursitis infecciosa, erisipela, celulitis, absceso dental, sinusitis crónica, forúnculo, erupción pustular, infección ótica, infección micótica, candidiasis genital, infección candidiásica, gripe, tiña, infección micótica de los pies, verrugas anales.

Tumores benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

Poco comunes: Carcinoma de basocelular, glioblastoma multiforme.

Raro: Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy comunes: Anemia*, neutropenia*, trombocitopenia *, trastornos hemorrágicos.

Comunes: Neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia*, linfopenia*.

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

Trastornos del sistema inmune

Poco comunes: Hipogammaglobulinemia adquirida.

Raro: Reacción de hipersensibilidad.

Trastornos endócrinos

Comunes: Síntomas similares a Cushing.

Poco comunes: Supresión suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo adquirido, aumento y disminución de hormona estimulante de la tiroides, hirsutismo.

Trastornos de metabolismo y nutrición

Comunes: Hiperglucemia, anorexia, hipocalcemia, hipokalemia, deshidratación, hipomagnesemia, retención de líquidos.

Poco comunes: Acidosis metabólica, diabetes mellitus, hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, caquexia, retraso en el crecimiento, gota, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Muy comunes: Insomnio.

Comunes: Estado de confusión, alucinaciones, depresión, agresión, agitación, alteración del estado de ánimo, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cambios de ánimo.

Poco comunes: Trastornos psicóticos, hipomanía, ideas delirantes, cambios de estado mental, trastorno del sueño, sueños anormales, estado de ánimo depresivo, labilidad afectiva, apatía, pérdida de la libido, pesadillas, cambio de personalidad, ataque de pánico, intranquilidad.

Trastornos del sistema nervioso

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

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

Trastornos oculares

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

Poco comunes: Ceguera, aterosclerosis retiniana, trombosis de la vena retiniana, queratitis, trastornos de la visión, edema palpebral, conjuntivitis, prurito ocular, enrojecimiento de los ojos, irritación en los ojos, sequedad en los ojos.

Trastornos del oído y laberinto

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

Comunes: Vértigo.

Poco comunes: Hipoacusia, tinnitus, dolor ótico, prurito ótico.

Trastornos cardíacos

Comunes: Fibrilación auricular, palpitaciones.

Poco comunes: Insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, insuficiencia de válvula cardíaca, aleteo auricular, arritmia, trigeminismo ventricular, bradicardia, taquicardia, prolongación QT, taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares

Comunes: Trombosis venosa profunda*, trombosis venosa de la extremidades, hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, rubor, equimosis.

Poco comunes: Colapso circulatorio, trombosis, isquemia, isquemia periférica, claudicación intermitente, flebitis, palidez, petequias, hematomas, síndrome postflebítico, tromboflebitis, tromboflebitis superficial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: Embolia pulmonar, disnea*, disnea de esfuerzo, bronquitis, tos, faringitis, nasofaringitis, disfonía, hipo, epistaxis.

Poco comunes: Bronconeumopatía, asma, dificultad respiratoria, congestión pulmonar, dolor pleural, congestión nasal, aumento de secreción en la garganta, laringitis, congestión sinusal, dolor de senos paranasales, rinorrea, garganta seca.

Frecuencia no conocida: Neumonitis intersticial†.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Constipación, diarrea, náuseas, aumento y disminución de peso.

Comunes: Vómitos, dispepsia, dolor abdominal superior, gastritis, distensión abdominal, dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca , flatulencia, hemorragia rectal.

Poco comunes: Hemorragia gingival, hemorragia digestiva, hemorragia hemorroidal, hemorragia de 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 de muelas, sensibilidad en los dientes, hipoestesia oral, dolor labial, lengua saburral.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis†.

Trastornos hepatobiliares

Poco comunes: P ruebas anormales de la función hepática, aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de bilirrubina plasmática.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy comunes: Erupción cutánea*.

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

Poco comunes: Eritema nodoso, urticaria, angioedema†, eccema, eritrosis, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción papular, hiperqueratosis, fisuras cutáneas, acné, dermatitis acneiforme, liquen escleroso, úlcera de decúbito, pigmentación labial, prurigo, rosácea, reacción de fotosensibilidad, dermatitis seborroeica, sensación de escozor en la piel, descamación de la piel, decoloración de la piel.

Raro: Síndrome de Stevens-Johnson†, necrolisis epidérmica tóxica†.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

Muy comunes: Calambres musculares*, debilidad muscular.

Comunes: Miopatía por esteroides, miopatía, mialgia, artralgia, dolor lumbar, dolor óseo, dolor en las extremidades, dolor torácico, tumefacción periférica.

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

Trastornos urinarios y renales

Comunes: Insuficiencia renal, hematuria.

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

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Comunes: Disfunción eréctil, ginecomastia, metrorragia, dolor de los pezones.

Trastornos congénitos, genéticos y familiares

Poco comunes: Anomalías cromosómicas.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy comunes: Fatiga*, astenia*, edema periférico.

Comunes: Pirexia, temblores, inflamación de las mucosas, edema, letargo, malestar.

Poco comunes: Hiperpirexia, dolor torácico, opresión torácica, dolor, dificultad para caminar, marcha anormal, sed, sensación de compresión torácica, sensación de frío, sensación de nerviosismo, enfermedad tipo gripal, masa submandibular, caídas, alteración de la cicatrización.

Alteraciones de laboratorio

Poco comunes: Tiempo de protrombina prolongado, tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado, aumento del INR, aumento de fosfatasa alcalina plasmática, aumento de lactato deshidrogenasa plasmática, aumento de proteína C reactiva, seropositividad al citomegalovirus.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Comunes: Contusión.

Poco comunes: Complicación de heridas.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la clasificación de órganos del sistema: trastornos sanguíneos y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia intracraneal); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (epistaxis); trastornos gastrointestinales (hemorragia gingival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); trastornos renales y urinarios (hematuria); lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay ninguna experiencia específica en el manejo de una sobredosis de Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en los estudios de rango de dosis algunos pacientes fueron expuestos a hasta 50 mg. La toxicidad limitante de dosis en estos estudios fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel. (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas Tel. (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández Tel. (011) 4808-2655/4801-7767

PRESENTACIONES

LENALIDOMIDA se presenta en cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg, en envases conteniendo 7, 21, 28, 100*, 126*, 168*, 210* y 280* cápsulas.

* *Uso hospitalario exclusivo.*

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15 – 30 °C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica. No corresponde, error de tipeo.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado por: Laboratorio Eczane Pharma S.A., Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrin
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.