



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-002244-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-2244-18-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HEMALEN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 5 mg, 10 mg, 15 mg Y 25 mg; aprobada por Certificado N° 57.857

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1° – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HEMALEN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 5 mg, 10 mg, 15 mg Y 25 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-13015946-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-13016049-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.857, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002244-18-3

PROYECTO DE PROSPECTO**HEMALEN
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras****Industria Argentina****Venta Bajo Receta Archivada****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA****HEMALEN 5 mg, contiene:**

Lenalidomida	5 mg
Lactosa anhidra	147 mg
Celulosa microcristalina	40 mg
Croscarmelosa sódica	6 mg
Estearato de magnesio	2 mg

HEMALEN 10 mg, contiene:

Lenalidomida	10 mg
Lactosa anhidra	294 mg
Celulosa microcristalina	80 mg
Croscarmelosa sódica	12 mg
Estearato de magnesio	4 mg

HEMALEN 15 mg, contiene:

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

HEMALEN 25 mg, contiene:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



Lenalidomida	25 mg
Lactosa anhidra	200 mg
Celulosa microcristalina	159 mg
Croscarmelosa sódica	12 mg
Estearato de magnesio	4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Inmunomodulador

CÓDIGO ATC: L04AX04

INDICACIONES Y USO

Síndromes mielodisplásicos

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

Mieloma múltiple

Lenalidomida en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

Lenalidomida en terapia combinada está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

Linfoma de células del manto

Lenalidomida está indicada para linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recaído o progresado.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

MECANISMO DE ACCIÓN: El mecanismo de acción de lenalidomida no ha sido completamente descrito. Lenalidomida es un análogo de talidomida con propiedades antineoplásicas, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Lenalidomida inhibe la secreción de citocinas pro-inflamatorias y aumenta la secreción de citocinas antiinflamatorias de células mononucleares de sangre periférica. Lenalidomida inhibe la proliferación celular con efectividad variada (IC50) en algunas pero no en todas las líneas celulares. Lenalidomida es efectiva para inhibir el crecimiento de células Namalwa (una línea celular de linfoma de célula B humana con delección de un cromosoma 5) pero es mucho menos efectiva para inhibir el crecimiento de células KG-1 (línea celular mieloblástica humana, también con delección de un cromosoma 5) y otras líneas celulares sin delecciones de cromosoma 5. Lenalidomida inhibe el crecimiento de células de mieloma múltiple de pacientes, así como de células MM.1S (una línea celular de mieloma múltiple humano), al inducir la interrupción del ciclo celular y la apoptosis. Lenalidomida inhibe la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), pero no de ciclooxigenasa-1 (COX-1) *in vitro*.

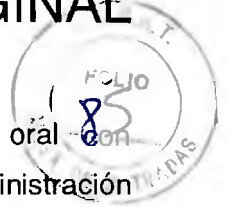
Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de ciertas células tumorales hematopoyéticas incluyendo mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos 5q *in vitro*. Lenalidomida provoca un retraso en el crecimiento del tumor en algunos modelos no clínicos, *in vivo*, de tumores hematopoyéticos incluyendo mieloma múltiple. Las propiedades inmunomoduladoras de lenalidomida incluyen la activación de células T y células asesinas naturales (NK), aumento del número de células NKT y la inhibición de citocinas pro-inflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por monocitos. En células de mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona, sinergiza la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis.

En el SMD Del (5q), lenalidomida ha demostrado inhibir selectivamente el clon anormal mediante el aumento de la apoptosis de Del (5q)

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



Farmacocinética y Metabolismo del Fármaco

ABSORCIÓN: Lenalidomida se absorbe rápidamente luego de la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,625 y 1,5 horas post-dosis. La coadministración con alimentos no altera el alcance de la absorción (AUC) pero reduce la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en un 36%. La disposición farmacocinética de lenalidomida es lineal. C_{máx} y AUC aumentan proporcionalmente a los aumentos de la dosis. La dosificación múltiple en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado la acumulación del fármaco.

No se realizó muestreo farmacocinético en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). En pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones plasmáticas máximas tuvieron lugar entre 0,5 y 4,0 horas post-dosis tanto en el Día 1 como el Día 28. Los valores de AUC y C_{máx} aumentan proporcionalmente a la dosis luego de dosis únicas y múltiples. La exposición (AUC) en pacientes con mieloma múltiple es 57% mayor que en voluntarios hombres sanos.

Lenalidomida se absorbe rápidamente tras la administración oral en voluntarios sanos, en ayunas, con concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de la dosis. En los pacientes y en voluntarios sanos, la concentración máxima (C_{max}) y la curva de tiempo del área-bajo-la-curva (AUC), aumentan proporcionalmente con el aumento de dosis. La dosificación múltiple no causa la acumulación del fármaco marcado. En el plasma, las exposiciones relativas de los S- y R-enantiómeros de lenalidomida se aproximan al 56% y 44%, respectivamente.

La coadministración con una comida rica en grasas y alta en calorías en voluntarios sanos, reduce el grado de absorción lo que resulta en una disminución de aproximadamente 20% en el área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) y un 50% de disminución en C_{max} plasmática. Sin embargo, en mieloma múltiple y en los ensayos clínicos de registro para SMD donde se establecieron la eficacia y seguridad de lenalidomida, el fármaco se administró independientemente de la ingesta de alimentos. Por lo tanto, lenalidomida se puede administrar con o sin alimentos.

Parámetros farmacocinéticos:

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

**METABOLISMO:**

No se ha estudiado el perfil metabólico de lenalidomida en humanos. En voluntarios sanos, aproximadamente dos tercios de lenalidomida se elimina inalterada a través de la excreción urinaria. El proceso excede la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, es parcial o completamente activa. La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

Lenalidomida sufre un metabolismo limitado (el 82% de la dosis es excretada en orina sin cambios). Lenalidomida inalterado es el componente predominante en circulación en los seres humanos. Se han identificado dos metabolitos: hidroxil-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida, cada uno constituye menos del 5% de los niveles de lenalidomida en la circulación.

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 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1.

Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

EXCRECIÓN:

La eliminación es principalmente renal. Después de una única administración oral de [¹⁴C]-lenalidomida (25 mg) a sujetos sanos, aproximadamente el 90% y el 4% de la dosis radiactiva se


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

elimina dentro de diez días en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radiactiva se excreta como lenalidomida en la orina dentro de las 24 horas.

Hidroxi-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida representan 4.59% y 1.83% de la dosis excretada, respectivamente. El clearance renal de lenalidomida supera la tasa de filtración glomerular.

En dosis de 5 a 25 mg/d, la vida media de lenalidomida es de 3 horas en sujetos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con SMD, MM o LCM.

Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). 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 recomendable monitorizar la función renal.

USO PEDIÁTRICO: No se establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

USO GERIÁTRICO: No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma)

Se sabe que este fármaco es excretado sustancialmente mediante el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería prudente monitorear la función renal.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL: La farmacocinética de lenalidomida se estudió en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas.

Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{máx}$ fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30 % del medicamento del organismo.

PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA los análisis farmacocinéticos de la población incluyeron pacientes con deterioro hepático leve ($N = 16$, bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ x ULN o AST $>$ ULN) y muestran que el deterioro hepático leve no tiene influencia en la disposición de lenalidomida. No hay datos disponibles de pacientes con deterioro hepático moderado a severo.

OTROS FACTORES INTRÍNSECOS: Los análisis farmacocinéticos muestran que el peso corporal (33 a 135 kg), el género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (SMD, MM o LCM) no tienen un efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

HEMALEN debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Para todas las indicaciones descritas a continuación:

- La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio
- Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.
- En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.
- 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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

Posología

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)

• Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés)

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el ASCT en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

• Etapas de reducción de la dosis

•	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) ^a
Nivel de dosis -1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis -2	5 mg (días 1-21 cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis -3	No procede	5 mg (días 1-21, cada 28 días)
	No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)	

^a Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis, si se tolera, a 15 mg por vía oral una vez al día

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen 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 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

• *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada*
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

* A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

• *Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante*

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$.

La dosis inicial recomendada de HEMALEN 25 mg diarios los días 1-21 de ciclos repetidos cada 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



• *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	No aplica

^a Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo ^a
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

^a Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (TLD) después del día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.

• *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ con un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ al comienzo de un ciclo nuevo).

• *Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con lenalidomida en pacientes que no son candidatos para un trasplante*

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,5 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$.

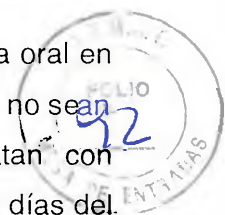
Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de melfalán por

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con lenalidomida en monoterapia de la siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.



• *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis -3	2,5 mg	No aplica	0,25 mg/kg

^a Si la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés, Granulocyte colony-stimulating factor) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<25 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día.

• *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l^a$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

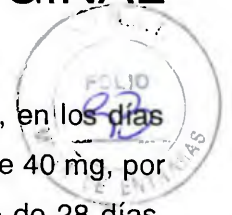
^a Si el sujeto no ha recibido tratamiento con G-CSF, iniciar tratamiento con G-CSF. El día 1 del siguiente ciclo continuar con G-CSF según sea necesario y mantener la dosis de lenalidomida si la neutropenia fue la única TLD. De no ser así, reducir un nivel de dosis al comenzar el siguiente ciclo.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $<30 \times 10^9/l$.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



Dosis recomendada

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

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

• *Etapas de reducción de la dosis*

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

• *Trombocitopenia*

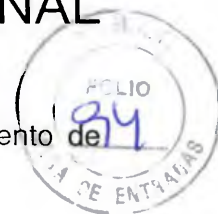
Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de $<30 \times 10^9/l$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

• *Neutropenia*

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


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado



Síndromes mielodisplásicos (SMD)

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $<0,5 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $<25 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

• *Etapas de reducción de la dosis*

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días del 1 al 28, cada 28 días

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $<50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

• *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de lenalidomida

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con lenalidomida.

Linfoma de células del manto (LCM)

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado



• *Etapas de reducción de la dosis*

Dosis inicial	25 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	20 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -2	15 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -3	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -4	5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -5	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días ¹ 5 mg en días alternos en los días del 1 al 21, cada 28 días

¹ - En países donde se comercializa la capsula de 2,5 mg

• *Trombocitopenia*

Quando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5

• *Neutropenia*

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) o disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o una disminución a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada
$\geq 38,5^\circ C$) o una disminución a $<0,5 \times 10^9/l$	
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5

• *Reacción de exacerbación tumoral*

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

en función del criterio del médico. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de grado 3 o 4 suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que la reacción de exacerbación tumoral remita a grado ≤ 1 y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de grado 1 y 2

Todas las indicaciones

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado ≤ 2 en función del criterio médico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

• Población pediátrica

no se debe utilizar Lenalidomida en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta menos de 18 años por motivos de seguridad

• Población de edad avanzada

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de 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 recomendable monitorizar la función renal.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante

Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores. En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

El porcentaje de pacientes con mieloma múltiple de 65 años o mayores no fue significativamente diferente entre los grupos de lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.

Síndromes mielodisplásicos

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

Linfoma de células del manto

En el caso de los *pacientes* con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia global en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos o linfoma de células del manto no es necesario realizar ajustes de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia Renal Terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr <50 ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día ² 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

² En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr <50 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez al día (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



diálisis)	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLCr <30 ml/min, requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

* Etapas de reducción de la dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Linfoma de células del manto

Función renal (CLCr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLCr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día ² 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLCr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

² En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

• **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

EMBARAZO: Categoría X: (Ver "advertencias") Debido a sus semejanzas estructurales con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas y mujeres capaces de quedar embarazadas. (Ver "advertencias").


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACEUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

REACCIONES ALÉRGICAS:

HEMALEN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a lenalidomida o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

EMBARAZO: Categoría X: (Ver advertencias y contraindicaciones).

Lenalidomida es un análogo de talidomida. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte.

Lenalidomida puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada.

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

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

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

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año (la amenorrea después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

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

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



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. 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 cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma Lenalidomida o poco después de haber dejado de tomar lenalidomida él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



- 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.

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.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente.

Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

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

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

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento

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

Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

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.



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 para la eliminación segura.

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

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces las dosis humanas de 25 mg y 10 mg, respectivamente, en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

Material informativo, prescripción y restricciones de dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, sobre el riesgo teratógeno y las estrictas medidas de prevención del embarazo como se especifican en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material informativo del paciente apropiado, la tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente de conformidad con el sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. En colaboración con la autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución controlada a nivel


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

nacional. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente para controles de prescripción y/o de dispensación, y la recogida de datos detallados relacionados con la indicación a fin de vigilar estrechamente el uso fuera de indicación dentro del territorio nacional.

Idealmente, las pruebas de embarazo, la prescripción y la dispensación deben tener lugar el mismo día.

La dispensación de lenalidomida a mujeres con capacidad de gestación debe tener lugar en los 7 días siguientes a la prescripción y después de obtener un resultado negativo supervisado por un médico en las pruebas de embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA (neutropenia y trombocitopenia):

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una reducción de la dosis.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten.

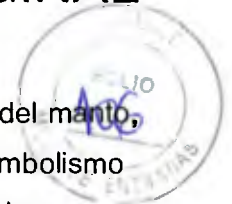
Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

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 se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



prednisona.

En pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]) que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (principalmente, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) y se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada.

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo -incluso trombosis previa- deben ser estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

.La administración concomitante de agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, se debe utilizar con precaución en pacientes con MM tratados con lenalidomida y dexametasona. Si la concentración de hemoglobina está por encima de 12 g / dl se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos.

Se aconseja a los pacientes y a los médicos prestar atención a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se les debe dar instrucciones a los pacientes de buscar asistencia médica si manifiestan síntomas tales como respiración entrecortada, dolor en el tórax, o hinchazón en el brazo o en la pierna. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

INFARTO DE MIOCARDIO: Se ha informado infarto de miocardio en pacientes tratados con lenalidomida especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocido, incluyendo trombosis previa, deben ser estrechamente vigilados y deben tomarse medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

TRASTORNOS DE LA TIROIDES: Se han reportado casos de hipo e hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las condiciones co-mórbidas que influyen en la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda monitoreo de la función tiroidea al iniciar el tratamiento en forma permanente durante el mismo.

NEUROPATÍA PERIFÉRICA: Lenalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida, que se sabe, induce la neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

REACCION DE EXACERBACION TUMORAL Y SINDROME DE LISIS TUMORAL

Debido a que lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han observado casos de SLT y de RET con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y con poca frecuencia en pacientes con linfomas, que fueron tratados con lenalidomida. Se han notificado casos mortales de SLT durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar lenalidomida en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes, especialmente durante el primer ciclo o durante el aumento de la dosis, y se deben adoptar las precauciones adecuadas. Se han descrito casos raros de SLT en pacientes con MM tratados con lenalidomida y ningún caso en pacientes con SMD tratados con lenalidomida.

Carga tumoral

- *Linfoma de células del manto*

No está recomendado el uso de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con una carga tumoral elevada si hay otras opciones terapéuticas disponible

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



Reacción de exacerbación tumoral

• *Linfoma de células del manto*

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE).

REACCIONES ALÉRGICAS: Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad /alérgicas. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deben ser vigilados de cerca ante una posible reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida (reportada en la literatura).

REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES: Se han reportado casos graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos DRESS. Lenalidomida debe interrumpirse si aparece una erupción exfoliativa o ampollar, o si se sospecha SSJ o NET o DRESS y no debe ser reanudado después de la suspensión de estas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida para otras formas de reacciones cutáneas dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de erupción grave asociada con el tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

INTOLERANCIA A LA LACTOSA: Las cápsulas de HEMALEN contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

SEGUNDAS NEOPLASIAS MALIGNAS: Se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas (SNM) en los ensayos clínicos en pacientes con MM tratados previamente que recibieron lenalidomida /dexametasona, en comparación con los controles. Las SNM no invasivas comprenden

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

cáncer de piel de células basales o de células escamosas. La mayor parte de las SNM invasivas fueron neoplasias malignas de tumores sólidos.

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), SMD) en pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,36 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona se ha observado un aumento de 2,12 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,57 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,74 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100 años-personas) no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

La tasa de incidencia de neoplasias hematológicas, en especial LMA, SMD y neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) fue de 1,31 por 100 años-persona para los grupos de lenalidomida y de 0,58 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,02 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a lenalidomida después de un ASCT). La tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos fue de 1,36 por 100 años-persona para los grupos de lenalidomida y de 1,05 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,26 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a lenalidomida después de un ASCT).



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y ASCT. 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.

TRASTORNOS HEPÁTICOS: Se ha reportado insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con lenalidomida combinada con dexametasona.

También se han reportado insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis colestásica, citolítica y hepatitis mixta citolítica/colestásica. Los mecanismos de hepatotoxicidad severa inducida por fármacos siguen siendo desconocidos, aunque, en algunos casos, la enfermedad pre-existente vírica del hígado, enzimas hepáticas basales elevadas y, posiblemente, el tratamiento con antibióticos, pueden ser factores de riesgo.

Comúnmente se reportaron pruebas de función hepática anormales. Los casos fueron generalmente asintomáticos y reversibles con la interrupción de dosificación. Una vez que los parámetros han regresado a la línea de base, se puede considerar el tratamiento a una dosis inferior.

Lenalidomida se excreta por los riñones. Es importante ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con el fin de evitar que los niveles en plasma puedan aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos o hepáticos. Se recomienda la monitorización de la función hepática, sobre todo cuando hay antecedentes de infección viral del hígado o concurrente o cuando lenalidomida se combina con medicamentos conocidos por estar asociados con disfunción hepática.

INFECCION CON O SIN NEUTROPENIA

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

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

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

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

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

- Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 o CLcr < 60 ml/min cuando se administra lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG ≤ 2 o el CLcr < 60 ml/min.

CATARATAS

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

WARFARINA: La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dosis única de R- y S-warfarina. La co-administración de dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT) y rango internacional normalizado (INR) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de lenalidomida. Sin embargo, no se sabe si existe una interacción durante el uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). Dexametasona es un inductor enzimático débil a moderado y su efecto sobre la warfarina, es desconocido. Se recomienda un estrecho monitoreo de la concentración de warfarina durante el tratamiento

DIGOXINA: La administración concomitante con lenalidomida 10 mg/día aumentó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14% con un 90% IC (intervalo de confianza) [0.52%-28.2%]. No se sabe si el efecto será diferente en la situación terapéutica (dosis más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona).

Por lo tanto, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina, de acuerdo con el criterio clínico y basándose en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de lenalidomida.

AGENTES ERITROPOYÉTICOS: Estos y otros agentes (como terapias de reemplazo hormonal) pueden incrementar el riesgo de trombosis por lo cual deberían usarse con precaución en pacientes con MM recibiendo lenalidomida y dexametasona.

ANTICONCEPTIVOS ORALES: No se han realizado estudios de interacción con los anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático, por lo tanto, la inducción que lleva a una reducción de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales, no se espera si lenalidomida se administra solo. No puede excluirse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento por lo tanto se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento.

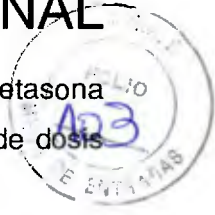
ESTATINAS: Hay un aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se administran estatinas con lenalidomida, que puede ser simplemente aditivo. Por esta razón, se justifica realizar un seguimiento clínico y de laboratorio sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO



DEXAMETASONA: La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg una vez al día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dosis múltiples de lenalidomida (25 mg una vez al día).

INTERACCIONES CON INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEINA P: In vitro, lenalidomida es un sustrato de la Gp-P, pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de lenalidomida no altera la farmacocinética de temsirolimus

REACCIONES ADVERSAS

- Las siguientes reacciones adversas se describen en detalle en otras secciones:
- Neutropenia y trombocitopenia [ver Advertencias y precauciones];
- Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [ver Advertencias y precauciones]
- Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC [ver Advertencias y precauciones];
- Segundas neoplasias primarias [ver Advertencias y precauciones]
- Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones];
- Reacciones alérgicas [ver Advertencias y precauciones];
- Síndrome de lisis tumoral [ver Advertencias y precauciones];

Tabla de reacciones adversas

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

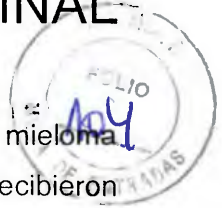
Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

**Tabla resumen para monoterapia en MM**

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes que se habían sometido a un ASCT y que recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos de placebo en los estudios pivotaes de mieloma múltiple



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Tabla 1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida



Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy frecuentes</u> Neumonías^{0,a}, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis⁰, gripe⁰, gastroenteritis⁰, sinusitis, nasofaringitis, rinitis</p> <p><u>Frecuentes</u> Infección⁰, infección del tracto urinario^{0*}, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Neumonías^{0,a}, infección neutropénica</p> <p><u>Frecuentes</u> Sepsis^{0,b}, bacteriemia, infección pulmonar⁰, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis⁰, gripe⁰, gastroenteritis⁰, herpes zóster⁰, infección⁰</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<p><u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico^{0*}</p>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^{^,0}, neutropenia febril^{^,0}, trombocitopenia^{^,0}, anemia, leucopenia⁰, linfopenia</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^{^,0}, neutropenia febril^{^,0}, trombocitopenia^{^,0}, anemia, leucopenia⁰, linfopenia</p> <p><u>Frecuentes</u> Pancitopenia⁰</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><u>Muy frecuentes</u> Parestesia</p> <p><u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica^c</p>	<p><u>Frecuentes</u> Cefalea</p>
Trastornos vasculares	<p><u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar^{0*}</p>	<p><u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda^{^,0,d}</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><u>Muy frecuentes</u> Tos</p>	<p><u>Frecuentes</u> Disnea⁰</p>


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado



Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
	<u>Frecuentes</u> Disnea ^o , rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas <u>Frecuentes</u> Vómitos, dolor abdominal superior	<u>Frecuentes</u> Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	<u>Muy frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantema, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares <u>Frecuentes</u> Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, pirexia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia

^o Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT

^{*} Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos

[^] Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

^a El término combinado del efecto adverso "Neumonía" incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por *klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía por nucleoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

^b El término combinado del efecto adverso "Sepsis" incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos

^c El término combinado del efecto adverso "Neuropatía periférica" incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía

^d El término combinado del efecto adverso "Trombosis venosa profunda" incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Aprobado

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona



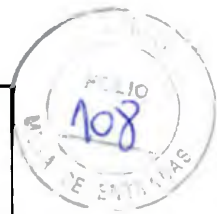
Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma epidermoide de piel**	<u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel** <u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad [^]	
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	<u>Muy frecuentes</u> Depresión, insomnio <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio

Directora Técnica

Teva en Argentina

Juan José Castelli 6701, B1652ACM, Villa Adelina, Pcia. de Buenos Aires, Argentina | T: +5411-4721-8100 | www.teva.com.ar

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Acreditado
----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Sistema de Clasificación de Organos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	<p><u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea</p> <p><u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio</p>	<p><u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal[^], ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral</p>
Trastornos oculares	<p><u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa</p> <p><u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual</p>	<p><u>Frecuentes</u> Cataratas</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Ceguera</p>
Trastornos del oído y del laberinto	<p><u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus</p>	
Trastornos cardiacos	<p><u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular</p>	<p><u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo)[^], fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica</p>
Trastornos vasculares	<p><u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar[^]</p> <p><u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis[^]</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar[^]</p> <p><u>Frecuentes</u> Vasculitis</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><u>Muy frecuentes</u> Disnea, epistaxis[^]</p>	<p><u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio, disnea</p>

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO



Sistema de Clasificación de Organos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, astenia
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Caidas, contusión [^]	

*Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

*Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



Sistema de Clasificación de Organos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos gastrointestinales	<p><u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia</p> <p><u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)^, sequedad de boca, estomatitis, disfagia</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiflitis</p>	<p><u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático^</p>	<p><u>Frecuentes</u> Colestasis, pruebas anormales de la función hepática</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático^</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Muy frecuentes</u> Exantemas, prurito</p> <p><u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	<p><u>Frecuentes</u> Exantemas</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia</p> <p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Muy frecuentes</u> Insuficiencia renal (incluida aguda)</p> <p><u>Frecuentes</u> Hematuria^, retención urinaria, incontinencia urinaria</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido</p>	<p><u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil</p>	

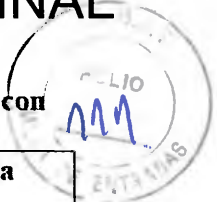
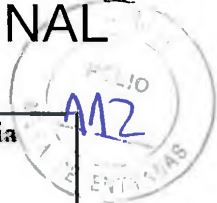


Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida#

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<u>Muy Frecuentes</u> Neumonía ^o <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ^o , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^o} , neutropenia ^{^o} , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^o}
Trastornos endocrinos	<u>Muy frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hiperglucemia ^o , disminución del apetito


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

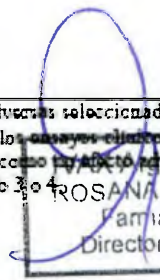
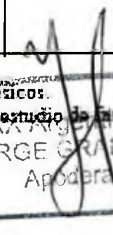


Sistema de Clasificación de Organos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos psiquiátricos		<u>Frecuentes</u> Alteración del estado de ánimo ⁰⁻¹
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo ⁰⁻¹ , fibrilación auricular ⁰ , insuficiencia cardiaca ⁰
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar ⁰⁻¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis ⁰	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea ⁰ , náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda ⁰
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal ⁰
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		<u>Frecuentes</u> Caídas

⁰Ver sección 4.5 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

¹Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de ~~carcinomas~~ mielodisplásicos.

²La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4 en el estudio de fase III de síndrome mielodisplásico; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

ROSANA COLOMBO
 Farmacéutica
 Directora Técnica

JORGE GRANDOS
 Apoderado

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyeron en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2% en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1% en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1% en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos:
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO



Tabla 4. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía <u>Frecuentes</u> Sinusitis	<u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) ^o , neumonía ^o
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas ^o , carcinoma basocelular ^o
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^o , neutropenia ^o , leucopenias, anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^o , neutropenia ^o , anemia ^o <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^o , leucopenias ^o
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia <u>Frecuentes</u> Deshidratación	<u>Frecuentes</u> Deshidratación ^o , hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	
Trastornos cardíacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo (incluido agudo) ^o , insuficiencia cardíaca


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado



Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipotensión	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda ⁰ , embolia pulmonar ⁰ , hipotensión ⁰
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea	<u>Frecuentes</u> Disnea ⁰
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas ⁰ , vómitos ⁰ , estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	<u>Frecuentes</u> Diarrea ⁰ , dolor abdominal ⁰ , estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular ⁰ , dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal ⁰
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	<u>Frecuentes</u> Pirexia ⁰ , astenia ⁰ , fatiga

⁰Ver sección 4.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

⁰Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto.

Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

- Estudio de fase II controlado de linfoma de células del manto
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 2% en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el $\geq 1\%$ de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0% en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el $\geq 1\%$ de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0% en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
- Estudio de fase II de un solo grupo de linfoma de células del manto
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

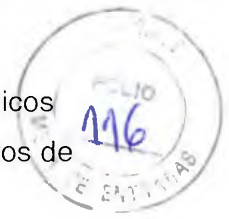


Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de post-comercialización.

Tabla 5. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Organos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zoster y del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zoster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)*
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo*, hepatitis tóxica*, hepatitis citolítica*, hepatitis colestásica*, hepatitis citolítica/colestásica mixta*	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo*, hepatitis tóxica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<u>Poco frecuentes</u> Angioedema <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica* <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos*

*Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

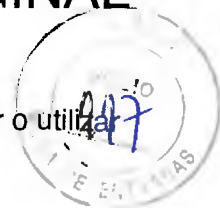
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 JORGE GRANDOSO
 Apoderado

moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.



PRESENTACIONES

HEMALEN se presenta:

Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 5 mg

Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 10 mg

Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 15 mg

Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 25 mg

SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, MDS o MLC pese a que, en estudios de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos hasta 200 mg y, en estudios de dosis únicas, fueron expuestos hasta 400 mg

En estudios, la toxicidad limitada por la dosis fue básicamente hematológica. Los primeros efectos adversos reportados fueron: Prurito, urticaria, rash y elevación de las enzimas hepáticas.

En caso de sobredosis, se recomienda la atención de apoyo.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

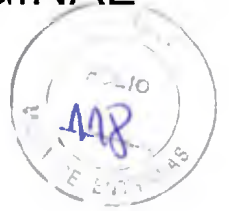
Para recibir información adicional, reportar sospechas de reacciones adversas a este medicamento o exposición al mismo durante el embarazo puede contactarse a la línea de información para pacientes de Ivax Argentina, 0800-666-3342.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**Seguridad en la manipulación y disposición**

Los medicamentos sin usar deben devolverse al médico.

**CONSERVACION**

Conservar en su envase original a temperaturas entre 15°C y 30° C. Protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificados N°

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2244-18-3 prospecto hemalen

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 47 pagina/s.

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HEMALEN
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras



Lea este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si surgen preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Este medicamento fue prescrito para usted exclusivamente. No entregue este medicamento a otros. Esto puede dañarlos, incluso si los signos de enfermedad son iguales a los suyos.**
- Si alguno de los efectos indeseables se torna importante, o si Ud. nota cualquier efecto secundario que no está listado en este prospecto, por favor **INFORME A SU MÉDICO.**

¿Qué contiene este prospecto?

- 1- ¿Qué es HEMALEN y para qué se usa?
- 2- ¿Qué necesita saber antes de tomar HEMALEN?
- 3- ¿Cómo usar HEMALEN?
- 4- Posibles efectos adversos.
- 5- ¿Cómo almacenar HEMALEN?
- 6- Contenido del envase y otra información.

1- ¿Qué es HEMALEN y para qué se usa?

¿Qué es HEMALEN?

HEMALEN contiene la sustancia activa Lenalidomida. Este medicamento pertenece al grupo de medicamentos que afecta el funcionamiento del sistema inmune.

¿Para qué se usa HEMALEN?

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos de la sangre, que se llaman células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican, pasando a estar fuera de control.

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apoderado
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

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

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea.

Hemalen se utiliza como tratamiento de mantenimiento después de recuperarse de manera adecuada tras un trasplante de médula ósea.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea

Hemalen se toma con otros medicamentos:

- un antiinflamatorio llamado "dexametasona"
- un medicamento de quimioterapia llamado "melfalán" y
- un inmunosupresor llamado "prednisona".

Tomará estos medicamentos al comenzar el tratamiento y luego continuará tomando Hemalen solo.

Si tiene 75 años o más o tiene problemas de riñón de moderados a graves, su médico le controlará cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

Mieloma múltiple: en pacientes tratados anteriormente

Hemalen se toma junto con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".

Hemalen puede frenar el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple. También ha demostrado retrasar la reaparición del mieloma múltiple tras el tratamiento.

Síndromes mielodisplásicos

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

Hemalen se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de SMD, cuando todos los siguientes puntos sean aplicables:

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

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apoderado
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

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

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

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

Linfoma de células del manto

El LCM es un cáncer de una parte del sistema inmunológico (el tejido linfático). Afecta a un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados "linfocitos B" o células B. El LCM es una enfermedad en la que las células B crecen sin control y se acumulan en el tejido linfático, la médula ósea o la sangre.

Hemalen se utiliza para tratar a pacientes adultos que han recibido tratamiento anteriormente con otros medicamentos.

Cómo actúa Hemalen

Hemalen actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer.

Actúa de diversas formas:

- detiene el desarrollo de las células cancerosas
- detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer
- estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

2- ¿Qué necesita saber antes de tomar HEMALEN?

No tome HEMALEN:

- Si usted está embarazada o piensa que puede estarlo o está planeando un embarazo, ya que **HEMALEN será perjudicial para el feto.**
- Si usted es alérgico a la lenalidomida o cualquier otro de los ingredientes de este medicamento, indicados en la sección 6. Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Hemalen si:

- ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.
- tiene algún signo de infección, como tos o fiebre.
- tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zoster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con Hemalen puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B.
- tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de Hemalen.
- ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos.
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida (otro medicamento que se utiliza para tratar el mieloma múltiple), como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios
- ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción en la cara o generalizada, enrojecimiento de la piel, fiebre alta, síntomas de tipo gripal, nódulos linfáticos engrosados (síntomas de una reacción cutánea grave llamada reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, o DRESS por sus siglas en inglés). Ver también "Posibles efectos adversos".

Si alguna de las alteraciones anteriores es aplicable a usted, informe a su médico antes de empezar el tratamiento.

Si tiene un SMD, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, se desconoce cómo afecta Hemalen a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico, por tanto, le podrá hacer analíticas para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de que desarrolle LMA durante el tratamiento con Hemalen.

Análisis y pruebas

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

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmaceutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Aptoderado
----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las 8 primeras semanas de tratamiento
- Posteriormente, por lo menos cada mes.

Para pacientes con MCL que tomen Hemalen

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- antes del tratamiento
- cada semana durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento
- a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 (ver sección 3 "Ciclo de tratamiento" para obtener más información)
- después de esto se hará al comienzo de cada ciclo al menos una vez al mes.

Su médico puede comprobar si tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama "síndrome de lisis tumoral").

Su médico puede examinarle para comprobar si se han producido cambios en su piel, tales como manchas rojas o erupciones cutáneas.

Su médico puede ajustar la dosis de Hemalen o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general. Si es un paciente de nuevo diagnóstico, su médico puede evaluar también su tratamiento en función de su edad y de otras afecciones que ya tenga.

Donación de sangre

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

Niños y adolescentes

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

Personas de edad avanzada y personas con problemas renales

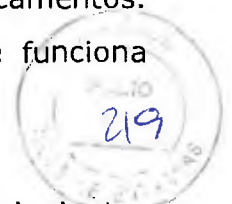
Si tiene 75 años o más o tiene problemas renales de moderados a graves, su médico le examinará detenidamente antes de iniciar el tratamiento.

Otros medicamentos y Hemalen

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apoderado
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Hemalen puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Hemalen.



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

- algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el embarazo, tales como los anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar
- algunos medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, tales como la digoxina
- algunos medicamentos que se utilizan para adelgazar la sangre, tales como la warfarina

Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres

Embarazo

Mujeres que toman Hemalen

- No debe tomar Hemalen si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
- No se debe quedar embarazada mientras toma Hemalen. Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada (ver "Anticoncepción" a continuación).
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Hemalen, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

Hombres que toman Hemalen

- Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Hemalen, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.
- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver "Anticoncepción" a continuación).

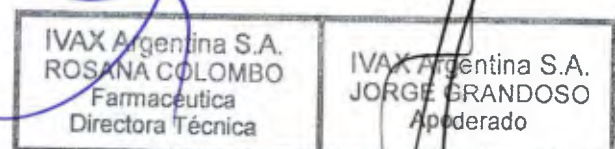
Lactancia

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

Anticoncepción

Para las mujeres que toman Hemalen

Antes de comenzar el tratamiento, pregunte a su médico si tiene la capacidad de quedarse embarazada, aunque crea que esto es poco probable.



Si puede quedarse embarazada:

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

Y

- debe usar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados

Para los hombres que toman Hemalen

Hemalen pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no utiliza ningún método anticonceptivo eficaz, usted debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento, incluso si se ha sometido a una vasectomía

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa después de tomar Hemalen

Hemalen contiene lactosa

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

3. ¿Cómo usar HEMALEN?

- Tome HEMALEN exactamente como se le prescribe y siga las instrucciones del Programa de Minimización de Riesgos.
- Antes de prescribir HEMALEN, el profesional de la salud:
 - Le explicará el Programa de Minimización de Riesgos;
 - Le hará firmar el Formulario de consentimiento informado entre el Médico y el Paciente.

Hemalen se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple, SMD o LCM.

- Cuando Hemalen se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes, se toma con otros medicamentos (ver sección 1 "Para qué se utiliza Hemalen").

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apoderado
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Cuando Hemalen se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que se han tratado con un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con SMD o LCM, se toma solo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Hemalen indicadas por su médico.

Si está tomando Hemalen junto con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

Ciclo de tratamiento

Hemalen se toma ciertos días durante el periodo de 4 semanas (28 días).

- Un "ciclo de tratamiento" consta de 28 días.
- Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
- Después de terminar cada ciclo de 28 días, debe comenzar un nuevo "ciclo" durante los siguientes 28 días.

Cuánto Hemalen tomar

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:

- qué cantidad de Hemalen debe tomar
- qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con Hemalen, en su caso
- qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

Cómo y cuándo tomar Hemalen

- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. En el caso de que el polvo de una cápsula rota de Hemalen entre en contacto con la piel, lave la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón.
- Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.
- Debe tomar Hemalen aproximadamente a la misma hora en los días programados.

Duración del tratamiento con Hemalen

Hemalen se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días (ver "Ciclo de tratamiento" más arriba). Debe continuar los ciclos de

IVAX Argentina S.A.
ROJANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
JORGE GRANDOSO
ApoDERADO

tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

Si toma más Hemalen del que debe

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

Si olvidó tomar Hemalen

Si olvida tomar Hemalen a su hora habitual y:

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

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

4-Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuentes)

Hemalen puede reducir el número de glóbulos blancos (células de la sangre que combaten las infecciones) y también de plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre), lo que puede dar lugar a trastornos hemorrágicos, como hemorragia nasal y moretones.

Hemalen también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

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

- fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis)
- hemorragia (sangrado) o hematoma (moretón) no debidos a una lesión
- dolor en el pecho (torácico) o en las piernas
- dificultad para respirar

Otros efectos adversos

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

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE GRANDOSO Apoderado
----------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, vómitos, calambres musculares, dolores musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, cansancio, hinchazón generalizada que incluye hinchazón de los brazos y las piernas
- Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos y escalofríos
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor, cambios en el sabor de las cosas
- Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de respiración, sensación de malestar o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio)
- Disminución del apetito
- Niveles bajos de potasio en la sangre
- Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar)
- Infecciones de todo tipo
- Infección del pulmón y de las vías respiratorias altas, dificultad respiratoria
- Visión borrosa
- Opacidad del ojo (cataratas)
- Problemas de riñón
- Cambios en una proteína de la sangre que puede producir hinchazón de las arterias (vasculitis)

Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (diabetes)

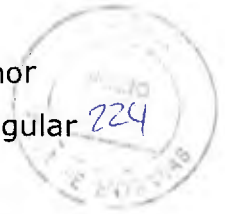
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Dolor de estómago
- Cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección de los senos paranasales (sinusitis) que rodean de la nariz

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Hemorragia en el interior del cráneo
- Problemas circulatorios
- Pérdida de la visión
- Pérdida del deseo sexual (libido)
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi)

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
JORGE GIANDOSO
Apoderado

- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis)
- Orinar mucho más o mucho menos de lo habitual, lo que puede ser un síntoma de un tipo de problema renal (llamado necrosis tubular renal)
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

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

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

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

- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la "culebrilla", una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).
- Erupción disseminada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas del hígado, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, también conocida como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).
- Hipertensión pulmonar: consiste en el aumento de la presión arterial en las arterias de los pulmones. Algunos de los síntomas comprenden: dificultad para respirar, fatiga, mareos o episodios de desmayos (síncope), presión o dolor en el pecho, hinchazón (edema) en los tobillos, las piernas y, con el tiempo, en el abdomen (ascitis), color azulado en los labios y la piel (cianosis), pulso acelerado o palpitaciones del corazón.
- Hemofilia: que se caracteriza por un defecto de la coagulación de la sangre debido a la falta de uno de los factores que intervienen en ella y que se manifiesta por una persistencia de las hemorragias

Deje de utilizar lenalidomida si desarrolla estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica inmediatamente.

5-¿Cómo almacenar HEMALEN?

- Conserve este medicamento fuera del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de su fecha de vencimiento, la cual se encuentra indicada en el blíster. La fecha de vencimiento refiere al último día de ese mes.
- No usar este medicamento si observa algún daño en el envase o blíster.

- No arroje el medicamento a las cañerías (inodoro) o en los residuos domiciliarios.

6-Contenido del envase y otra información**¿Qué contiene HEMALEN?**

HEMALEN 5mg cápsulas duras:

- La sustancia activa es lenalidomida. Cada cápsula contiene 5mg de lenalidomida.
- Otros ingredientes son: lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, estearato de magnesio, capsula dura de gelatina.

HEMALEN 10mg cápsulas duras:

- La sustancia activa es lenalidomida. Cada cápsula contiene 10mg de lenalidomida.
- Otros ingredientes son: lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, estearato de magnesio, capsula dura de gelatina.

HEMALEN 15mg cápsulas duras:

- La sustancia activa es lenalidomida. Cada cápsula contiene 15mg de lenalidomida.
- Otros ingredientes son: lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, estearato de magnesio, capsula dura de gelatina.

HEMALEN 25mg cápsulas duras:

- La sustancia activa es lenalidomida. Cada cápsula contiene 25mg de lenalidomida.
- Otros ingredientes son: lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, estearato de magnesio, capsula dura de gelatina.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

IVAX Argentina S.A. ROSANA COLOMBO Farmacéutica Directora Técnica	IVAX Argentina S.A. JORGE ARANDOSO Aptoderado
----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



teva

ORIGINAL

Para recibir información adicional, reportar sospechas de reacciones adversas a este medicamento o exposición al mismo durante el embarazo puede contactarse a la línea de información para pacientes de Ivax Argentina, 0800-666-3342.

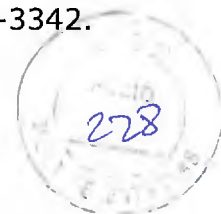
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires



Fecha última revisión:

[LOGO]

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
JORGE GRANDOSO
Apoderado



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 2244-18-3 inf paciente hemalen.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.