



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5808

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004842-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, rótulos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LADEVINA 5 - 10 - 15 - 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 55.192.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 5808

Que a fojas 213 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos, rótulos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LADEVINA 5 - 10 - 15 - 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 55.192 y Disposición N° 4853/09, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 63 a 66, 94 a 97 y 126 a 129, para los rótulos, de fojas 67 a 93, 98 a 125 y 130 a 157, para los prospectos y de fojas 195 a 209, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4853/09 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 93, los rótulos autorizados por las fojas 63 a 66 y la información para el paciente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

**DISPOSICIÓN N° 5808**

autorizadas por las fojas 195 a 199, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004842-13-2

DISPOSICIÓN N° **5808**

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5808** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.192 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4853/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001861-09-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos, información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4627/12.-	Prospectos de fs. 67 a 93, 98 a 125 y 130 a 157, corresponde desglosar de fs. 67 a 93. Rótulos de fs. 63 a 66, 94 a 97 y 126 a 129, corresponde desglosar de fs. 63 a 66. Información para el paciente de fs. 195 a 209, corresponde desglosar de fs. 195 a 199.-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.192 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....<sup>06 SEP 2013</sup>....., del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-004842-13-2

DISPOSICIÓN Nº **5808**

js

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

5808



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**LADEVINA 5 / LADEVINA 10 / LADEVINA 15 / LADEVINA 25**  
**Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg**  
**Cápsulas**  
**USO ORAL**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información. Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.**

**Esta Información para el Paciente no sustituye el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.**

**Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas”**

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.**

**¿QUE ES LADEVINA Y PARA QUE SE UTILIZA?**

**Qué es LADEVINA**

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

**Para qué se utiliza LADEVINA**

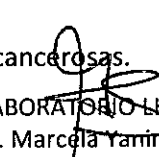
LADEVINA se usa para tratar a algunos pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (MDS). Existen diferentes tipos de MDS. LADEVINA es para el tipo de MDS con un problema cromosómico en donde falta parte del cromosoma 5. Este tipo de MDS es conocido como MDS con deleción del 5q.

LADEVINA también se usa con dexametasona (un medicamento antiinflamatorio) para tratar pacientes adultos con un tipo de cáncer llamado mieloma múltiple. Se utiliza en personas que ya han usado previamente uno o varios tipos de tratamiento diferentes, y no respondieron a los mismos.

**Cómo actúa LADEVINA**

LADEVINA 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.

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yamina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

**\_ ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE LADEVINA?**

- **NO DEBE TOMAR LADEVINA SI USTED SE ENCUENTRA EMBARAZADA.**
- LADEVINA puede provocar efectos secundarios graves incluso:
  - \_ **Posibles defectos congénitos (bebés deformes) o muerte del feto.** Las pacientes femeninas que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar LADEVINA.
  - \_ **LADEVINA es similar al medicamento "Talidomida".** Sabemos que talidomida provoca defectos congénitos con riesgo de muerte.

**Las pacientes femeninas no deben quedar embarazadas:**

- Por 4 semanas antes de comenzar con LADEVINA;
- Mientras toman LADEVINA;
- Durante interrupciones en el tratamiento con LADEVINA;
- Por 4 semanas después de dejar LADEVINA.

Si queda embarazada mientras toma LADEVINA, deje de tomarlo de inmediato y llame a su profesional de la salud.

**Pacientes masculinos:**

Se desconoce si LADEVINA pasa al semen, por lo tanto:

- Los pacientes masculinos, deben usar preservativo durante todo contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que puede quedar embarazada mientras está tomando LADEVINA, durante cualquier interrupción del tratamiento con LADEVINA y por 4 semanas después de dejar LADEVINA. (Si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud.)
- No tenga contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada. Si tiene contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada, informe a su profesional de la salud.
- No done esperma mientras toma LADEVINA, durante cualquier interrupción de su tratamiento, ni durante 4 semanas después de dejar de tomarlo. Si una mujer queda embarazada con su esperma, el bebé puede estar expuesto a LADEVINA y puede nacer con defectos congénitos.

**Si su pareja queda embarazada, deberá llamar de inmediato a su médico.**

**LADEVINA genera bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia) y de plaquetas (trombocitopenia).**

LADEVINA causa un bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Puede necesitar una transfusión de sangre o determinados medicamentos si su recuento sanguíneo baja mucho. Si está siendo tratado por mieloma múltiple, su recuento sanguíneo debe ser controlado cada 2 semanas por las primeras 12 semanas y luego en forma mensual de ahí en adelante.

**Mayor posibilidad de coágulos de sangre en venas y en los pulmones.**

Llame a su médico o consiga asistencia médica de emergencia de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:

- falta de aire;
- dolor en el pecho;
- hinchazón en brazos o piernas.

  
 LABORATORIO LKM S.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada



5808

### **\_ ¿Quiénes no deben tomar LADEVINA?**

- No tome LADEVINA si está embarazada, planea quedar embarazada, o queda embarazada durante el tratamiento con LADEVINA. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LADEVINA?"
- No tome LADEVINA si es alérgico a algo que éste contiene. Consulte la lista completa de los ingredientes de LADEVINA al final de esta "Información para el Paciente"

### **\_ ¿Qué debo contarle al médico antes de tomar LADEVINA?**

Infórmele a su médico sobre cualquier enfermedad o situación especial que usted este pasando, incluyendo si usted:

- Está embarazada o amamantando. LADEVINA no debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o amamantando. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LADEVINA?". Se desconoce si LADEVINA se transmite a la leche materna y daña al bebé.

**Infórmele a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluso medicamentos con y sin prescripción, vitaminas y suplementos a base de hierbas.** Es posible que LADEVINA y otros medicamentos se afecten unos a otros provocando serios efectos secundarios.

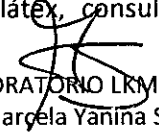
Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de los mismos para mostrarles al médico y a su farmacéutico.

### **\_ ¿Cómo debo tomar LADEVINA?**

- Tome LADEVINA exactamente como le indica el médico.
- Antes de prescribir LADEVINA, el médico:
  - le explicará el Programa de Minimización de Riesgos;
  - le hará firmar el Formulario de consentimiento informado entre el Médico y el Paciente.
- Ingiera las cápsulas de LADEVINA enteras con agua una vez por día. **No rompa, mastique o abra las cápsulas.**
- No abra las cápsulas de LADEVINA ni las toque más de lo necesario. Si toca una cápsula rota o la droga de la cápsula, lave la zona del cuerpo que estuvo en contacto con la cápsula con agua y jabón.
- Si se olvida de tomar una dosis de LADEVINA y pasaron menos de 12 horas de su horario habitual tómela tan pronto como lo recuerde ese día. Si pasaron más de 12 horas, saltee esa dosis. **No tome 2 dosis al mismo tiempo.**
- Si toma demasiado LADEVINA o una sobredosis, llame a su médico o al centro de control de intoxicaciones de inmediato.

Las mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Debe realizar una prueba de embarazo antes de empezar a tomar LADEVINA. Debe repetir durante el tiempo que dure el tratamiento, cada 4 semanas una prueba de embarazo si su ciclo menstrual es regular o cada quince días si su ciclo es irregular. Si no tiene su período o tiene sangrado inusual, deberá realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento médico.
- Deben acordar usar 2 métodos anticonceptivos diferentes al mismo tiempo durante 4 semanas antes, mientras está tomando el medicamento, durante cualquier interrupción del tratamiento y por 4 semanas después de dejar de tomar LADEVINA.
- Los pacientes masculinos que toman LADEVINA, deben usar un preservativo de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que puede quedar embarazada. (Si usted o su pareja son alérgicos al látex, consulte a su profesional de la salud.)

  
LABORATORIO LRM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada





5808

**\_ ¿Qué debo evitar mientras tomo LADEVINA?**

- **Mujeres: No quede embarazada y no amamante mientras está tomando LADEVINA.**
- **Hombres: No done esperma.** Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LADEVINA?", "¿Quiénes no deben tomar "LADEVINA"? y "¿Qué debo evitar mientras tomo LADEVINA?"
- No comparta LADEVINA con otras personas. Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.
- No done sangre mientras esté tomando LADEVINA, ni durante cualquier interrupción del tratamiento, ni durante 4 semanas después de dejar de tomar LADEVINA. Si una embarazada recibe la sangre que donó, el bebé puede estar expuesto a LADEVINA y puede nacer con defectos congénitos.

**\_ ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LADEVINA?**

- **LADEVINA puede causar efectos secundarios graves.**
- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LADEVINA?"
- **Reacciones cutáneas graves.** Pueden producirse reacciones graves en la piel que pueden causar la muerte. Llame a su médico de inmediato si tiene una reacción cutánea mientras toma LADEVINA.
- **Síndrome de lisis tumoral.** Pueden aparecer complicaciones durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones son causadas por los productos de la destrucción de células cancerosas que están desapareciendo y pueden incluir: Cambios en la química sanguínea, niveles altos de potasio, fosforó y ácido úrico y niveles bajos de calcio que llevan a cambios en la función del hígado, la frecuencia cardíaca, convulsiones y a veces la muerte.

Los efectos secundarios frecuentes de LADEVINA son:

- diarrea;
- picazón;
- erupción en la piel;
- fatiga (cansancio, dificultad para respirar).

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de LADEVINA. Informe a su profesional de la salud sobre cualquier efecto secundario que lo molesta o que no desaparece.

**\_ ¿Cómo debo almacenar LADEVINA?**

Almacene LADEVINA a temperaturas inferiores a 25°C, en su envase original.

**Conserve LADEVINA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**\_ Información general sobre LADEVINA**

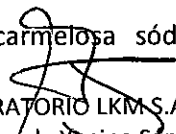
Los medicamentos a veces son prescritos para enfermedades que no se mencionan en la Información para el Paciente. No tome LADEVINA para enfermedades para las cuales no fue prescrito. No comparta LADEVINA con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño y causar defectos congénitos.

La Información para el Paciente da un resumen de la información más importante acerca de LADEVINA. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre LADEVINA escrita para los profesionales de la salud.

**\_ ¿Cuáles son los ingredientes de LADEVINA?**

Ingrediente activo: Lenalidomida.

Ingredientes inactivos: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato demagnesio.

  
 LABORATORIO LKM S.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada

2

5808



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

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

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777**

**Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655**

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

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”**

**Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud  
Certificado N°:55.192**

**LABORATORIO LKM S.A.**

**Artilleros 2438 (C1428 AUN) C.A.B.A.**

**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina– Farmacéutico**

**Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Prov. de Bs. As.**

**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**

**LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada**

d



Absolutamente Confiable

5808



**PROYECTO DE RÓTULO**

**LADEVINA 5**

**LENALIDOMIDA 5 mg**

**Cápsulas**

**Uso oral**

*Venta bajo receta archivada*

*Industria Argentina*

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene:

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

**POSOLOGIA Y MODO DE USO**

Ver prospecto adjunto

**CONTENIDO**

7 Cápsulas

**CONSERVACION**

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

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

Elaborado en: LAPRIDA Nº 43

Localidad: AVELLANEDA

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

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

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKMS.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada



Absolutamente Confiable

5808



**PROYECTO DE RÓTULO**

**LADEVINA 10**

**LENALIDOMIDA 10 mg**

**Cápsulas**

Uso oral

*Venta bajo receta archivada*

*Industria Argentina*

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene:

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

**POSOLOGIA Y MODO DE USO**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACION**

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

**CONTENIDO**

7 cápsulas

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

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

Elaborado en: LAPRIDA Nº 43

Localidad: AVELLANEDA

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

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

Rev 03  
SA

  
**LABORATORIO LKM S.A.**  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada

d



Absolutamente Confiable

5808



**PROYECTO DE RÓTULO**

**LADEVINA 15**

**LENALIDOMIDA 15 mg**

**Cápsulas**

**Uso oral**

*Venta bajo receta archivada*

*Industria Argentina*

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada cápsula contiene:

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

**POSOLOGIA Y MODO DE USO**

Ver prospecto adjunto

**CONTENIDO**

7 Cápsulas

**CONSERVACION**

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

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


*Elaborado en: LAPRIDA Nº 43*

*Localidad: AVELLANEDA*

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

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

Rev 03  
SA

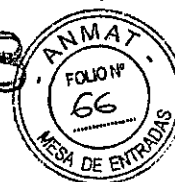
  
 LABORATORIO LKM S.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada

d



Absolutamente Confiable

5808



**PROYECTO DE RÓTULO**

**LADEVINA 25**

**LENALIDOMIDA 25 mg**

**Cápsulas**

**Uso oral**

*Venta bajo receta archivada*

*Industria Argentina*

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada cápsula contiene:

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

**POSOLOGIA Y MODO DE USO**

Ver prospecto adjunto

**CONTENIDO**

7 Cápsulas

**CONSERVACION**

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

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

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

*Elaborado en: LAPRIDA Nº 43*

*Localidad: AVELLANEDA*

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

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

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada

d



Absolutamente Confiable

5808



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LADEVINA 5**

**LADEVINA 10**

**LADEVINA 15**

**LADEVINA 25**

**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg**

**Cápsulas**

*Venta bajo receta archivada*

*Industria Argentina*

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**LADEVINA 5**

Cada cápsula contiene:

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

**LADEVINA 10**

Cada cápsula contiene:

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

**LADEVINA 15**

Cada cápsula contiene:

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



Absolutamente Confiable

5808



## LADEVINA 25

Cada cápsula contiene:

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

### Código ATC

L04 AX04

### ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador.

### INDICACIONES Y USO

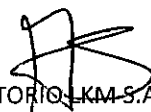
- Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo e intermedio – I vinculados a una anomalía citogenética de delección 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.
- En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Mecanismo de acción:

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

Rev 03  
SA

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada





Absolutamente Confiable

5808



## Farmacocinética

**Absorción:** En voluntarios sanos, Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, en condiciones de ayuno alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos. La concentración máxima (Cmax) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de Lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

**Distribución:** según estudios publicados la unión *in vitro* de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

Lenalidomida está presente en el semen humano (< 0,01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento

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

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

El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente.

Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento



Absolutamente Confiable

5808



total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 mL/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 mL/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La Cmax fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

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

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

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

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

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

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

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia que se considere relacionada con Lenalidomida.

### Recuento absoluto de neutrófilos (ANC):

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

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable

5808



\*Cuando el ANC basal  $\geq 1.000/mcl$

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a $< 750/mcl$	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 1000/ mcl$	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

\*Cuando el ANC basal  $< 1.000/mcl$

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

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

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

Si se manifiesta neutropenia DURANTE el tratamiento con 5 mg. diarios

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

*Recuento de plaquetas (RP)*

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

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

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

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

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada



Absolutamente Confiable



5808

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

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

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADO
$< 30.000/mcl$ ó $< 50.000/mcl$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 30000/ mcl$ (sin falla hemostática)	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

Si se manifiesta trombocitopenia DURANTE el tratamiento con 5 mg. diarios:

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADO
$< 30000/mcl$ ó $< 50000/mcl$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LADEVINA
Regresan a $\geq 30000/ mcl$ (sin falla hemostática)	Reanudar LADEVINA en 5 mg diarios

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

LADEVINA se excreta principalmente por vía renal sin metabolizarse, con lo cual se recomienda ajustar la dosis inicial para que la exposición al fármaco sea adecuada en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes sometidos a diálisis. Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial para pacientes con  $CL_{Cr} < 60 mL/min$ . No se han estudiado los pacientes no sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que  $11 mL/min$ . y los pacientes sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que  $7 mL/min$ . Las recomendaciones para ajuste de dosis iniciales para pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) en estas condiciones son las siguientes:

d



Absolutamente Confiable

5808



Tabla 2. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en síndromes mielodisplásicos (días 1-28 de cada ciclo de 28 días)

Categoría	Función Renal	Dosis
Insuficiencia renal moderada	CL cr: 30-60 ml/ min.	5 mg cada 24 horas
Insuficiencia renal severa	CL cr: < 30 ml/ min. (no requiere diálisis)	5 mg cada 48 horas
Enfermedad renal en etapa terminal	CL cr: < 30 ml/ min. (requiere diálisis)	5 mg 3 veces por semana luego de la diálisis

Dosis recomendada en el tratamiento del mieloma múltiple (MM)

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

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

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

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

• Etapas de reducción de la dosis

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

• Recuento de plaquetas



Absolutamente Confiable

5808



### Trombocitopenia

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

• *Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)*

### Neutropenia

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes Pediátricos*

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

#### *Pacientes Geriátricos*

Rev 03  
SA

  
 LABORATORIO LKM S.A.  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada



Absolutamente Confiable

5808



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

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

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

*Uso en pacientes con insuficiencia renal*

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

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

*Función renal (CLcr) Ajustes de la dosis*

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

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

*Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

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

d



Absolutamente Confiable

5808



## CONTRAINDICACIONES

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

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Advertencia sobre el embarazo

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

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

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

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

- Edad  $\geq 50$  años y con amenorrea natural durante  $\geq 1$  año. (La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.)
  - Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
  - Salpingo-ooforectomía 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.





Absolutamente Confiable

5808



- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Lenalidomida.

En el caso de pacientes varones que toman Lenalidomida, Se ha demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano durante 3 días posteriores a la suspensión del medicamento, luego de los cuales es indetectable.

Como medida de precaución, los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

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

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

- La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

### Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas previas al comienzo

d



Absolutamente Confiable

5808



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
- Comprimidos de progesterona, inhibidores de la ovulación (desogestrel)

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

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

5



Absolutamente Confiable

5808



### **Pruebas de embarazo**

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

#### Antes de iniciar el tratamiento

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

#### Seguimiento y finalización del tratamiento

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

### **VARONES**

**Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en las personas sanas. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.**

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM, S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

8



Absolutamente Confiable

5808



### **Precauciones adicionales**

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

### **Trastornos cardiovasculares**

#### Infarto de Miocardio

En pacientes que reciben lenalidomida, se han notificado casos de infarto de miocardio, más comúnmente en los que poseían factores de riesgo. Este tipo de pacientes, incluyendo la trombosis previa, deben ser intensamente controlados y se deben tomar las medidas necesarias para minimizar los que son modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

#### Tromboembolismo venoso y arterial

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dL. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo de cada paciente.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el

d



Absolutamente Confiable

5808



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

### **Neutropenia y trombocitopenia**

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

Según estudios publicados, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con Placebo/Dexametasona).

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

Para pacientes con mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas las primeras doce semanas y luego, de ahí en adelante, mensualmente.

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

### **Insuficiencia renal**

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

2



Absolutamente Confiable

5808



### **Función tiroidea**

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

### **Neuropatía periférica**

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

### **Síndrome de lisis tumoral**

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

### **Segundas neoplasias malignas primarias**

En pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida/ Dexametasona, se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP. Los médicos deben evaluar a los pacientes antes y durante el tratamiento, usando pruebas de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

### **Intolerancia a la lactosa**

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

### **Cápsulas sin usar**

Rev 03  
SA

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable

5808



Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las capsulas in usar al farmacéutico al final de tratamiento.

### Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que presentaron reacciones alérgicas previas con talidomida deberán ser monitorizados, ya que se ha descrito la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

### Reacciones cutáneas graves

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, y no deberá reiniciarse el tratamiento aun cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Deberá considerarse la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otro tipo de reacciones cutáneas dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

### Trastornos hepáticos

Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Aún no se conocen los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, se han detectado como posibles factores de riesgo: una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas o un tratamiento con antibióticos.

Frecuentemente, se han reportado resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, en general, asintomáticos y reversibles después de la suspensión del tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar la administración de Lenalidomida a dosis más bajas.

Dado que Lenalidomida se elimina principalmente por vía renal, en pacientes con insuficiencia renal se podrían ver modificados los niveles plasmáticos de Lenalidomida, y en consecuencia un aumento del riesgo de padecer efectos

d.



Absolutamente Confiable

5808



adversos hematológicos o hepatotoxicidad, por eso, es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar mayor frecuencia en estos efectos adversos. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados a insuficiencia hepática.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **Interacciones con otros medicamentos**

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

### **Anticonceptivos orales**

Según estudios publicados no se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La Dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores.

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

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

of





Absolutamente Confiable

5808



### Warfarina

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

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

### Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de Lenalidomida incrementó la exposición plasmática de Digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%].

Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con Dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con Lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de Digoxina.

### Interacciones con otros medicamentos

La coadministración de lenalidomida (un sustrato de la Gp-P), con inhibidores de la Gp-P conocidos (ciclosporina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, quinidina, verapamilo) puede aumentar sus niveles plasmáticos y, en consecuencia, su toxicidad. Si se debe administrar este tipo de combinación, se debe monitorear estrechamente a los pacientes por si presentan efectos adversos.

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

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

2



Absolutamente Confiable

5808



**Carcinogenicidad:** No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

**Mutagénesis:** Lenalidomida no indujo la mutación en la prueba de Ames, aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, o mutación en el locus timidina kinasa (tk) de células de linfoma de ratón L5178Y. Lenalidomida no incrementó la transformación morfológica en ensayo de embrión de Hámster sirio ni indujo los micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de médula ósea de ratas macho.

**Fertilidad:** Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, con administración de lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg, sobre la base del área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Si una mujer tratada con lenalidomida queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Si un paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o está en edad fértil y no está usando ningún método anticonceptivo.

Los varones, deben evitar donar semen, al menos hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento.

### Embarazo

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

d



Absolutamente Confiable

5808



Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. Esta es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Por lo tanto, Lenalidomida **está contraindicada durante el embarazo.**

### Lactancia

Se desconoce si lenalidomida se excreta en la leche materna, por lo tanto, como precaución, debe interrumpirse el amamantamiento durante el tratamiento con lenalidomida.

### REACCIONES ADVERSAS

Dentro de las reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de Lenalidomida se encuentra el síndrome de lisis tumoral, el síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y angioedema.

### Reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos

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

#### Las reacciones adversas más graves fueron:

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con el grupo tratado con Placebo/Dexametasona, fueron: fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia

d



Absolutamente Confiable

5808



(31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ );

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y

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

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

**Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida**

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas <u>Frecuentes</u> Sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide**	<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral†
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia*, neutropenias*, anemia, trastorno hemorrágico*, leucopenias <u>Frecuentes</u> Pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia*, neutropenias*, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, anemia <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación, coagulopatía

d



Absolutamente Confiable

5808



	autoinmune, anemia hemolítica	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad*	
<b>Trastornos endocrinos</b>	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión

<b>Clasificación de órganos del sistema / Término preferente</b>	<b>Todas las RAM/Frecuencia</b>	<b>RAM de grado 3-4/Frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal*, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
<b>Trastornos oculares</b>	<u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual, cataratas	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), Tinnitus	
<b>Trastornos cardiacos</b>	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio*, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar* <u>Frecuentes</u>	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar* <u>Poco frecuentes</u>

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

2



Absolutamente Confiable



5808

	Hipotensión, hipertensión, equimosis*	Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis*	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial†
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)*, dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tifitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, náuseas <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis†
<b>Clasificación de órganos del sistema / Término preferente</b>	<b>Todas las RAM/Frecuencia</b>	<b>RAM de grado 3-4/Frecuencia</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático* <u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo*†, hepatitis tóxica*, hepatitis citolítica*†, hepatitis colestásica*†, hepatitis citolítica/colestásica mixta*†	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático* <u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo*†, hepatitis tóxica*†
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, eccema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas <u>Poco frecuentes</u> Angioedema† Raras Síndrome de Stevens-Johnson*†, Necrólisis epidérmica tóxica*†
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> inflamación de las articulaciones

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

d



Absolutamente Confiable

5808



<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<u>Frecuentes</u> Hematuria*, retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<u>Frecuentes</u> Contusión*	

(\*) RAM descrita en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"  
† Informes de los datos postcomercialización

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Teratogenicidad

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

#### Neutropenia y trombocitopenia

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

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

8



Absolutamente Confiable

5808



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

#### Tromboembolismo venoso

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

#### Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquéllos con factores de riesgo.

#### Trastornos hemorrágicos

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

#### Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de SSJ y NET. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida. .

#### Segundas neoplasias malignas primarias

\*\*Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma previamente tratados con

8





Absolutamente Confiable

5808



lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides.

### Trastornos hepáticos

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

### **SOBREDOSIS**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque, en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg y, en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 400 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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

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

### **CONSERVACION**

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

### **PRESENTACION**

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

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

Rev 03  
SA

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

o



Absolutamente Confiable

5808



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

*Elaborado en: LAPRIDA Nº 43      Localidad: AVELLANEDA*

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

Fecha de revisión última ".../.../..."

Rev 03  
SA

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

d