



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 4097

BUENOS AIRES, 13 JUN 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007067-13-7 y agregado 1-0047-0000-016391-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEDAMIN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 56.086.

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 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.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 4097

Que a fojas 158 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEDAMIN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 56.086 y Disposición N° 0989/11, propiedad de la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., cuyos textos constan de fojas 76 a 147, para los prospectos y de fojas 49 a 75, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0989/11 los prospectos autorizados por las fojas 76 a 99 y la información para el paciente autorizada por las fojas 49 a 57, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N° 4097

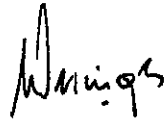
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.086 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007067-13-7 y agregado 1-0047-0000-016391-13-9

DISPOSICIÓN N° 4097

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4097** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.086 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0989/11.-

§

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014127-09-3.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|-----------------------------------|---|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 0989/11.- | Prospectos de fs. 76 a 147, corresponde desglosar de fs. 76 a 99. Información para el paciente de fs. 49 a 75, corresponde desglosar de fs. 49 a 57.- |

9

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





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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.086 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**13 JUN 2014**.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007067-13-7 y agregado 1-0047-0000-016391-13-9

DISPOSICIÓN N° **4097**

9

Js

Orsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

AS

Proyecto de Prospecto

4097



LEDAMIN CÁPSULAS DURAS
(LENALIDOMIDA 5, 10, 15, 25 MG)

Cápsulas duras
Industria Argentina
Venta Bajo Receta archivada.
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada cápsula de 5 mg contiene (mg/cápsula):

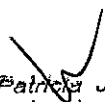
| MATERIA PRIMA | FÓRMULA UNITARIA (mg) |
|--------------------------|-----------------------|
| Lenalidomida | 5,000 |
| Lactosa anhidra | 80,000 |
| Celulosa microcristalina | 20,000 |
| Croscarmelosa | 4,800 |
| Estearato de Magnesio | 0,200 |


Cada cápsula de 10 mg contiene (mg/cápsula):

| MATERIA PRIMA | FÓRMULA UNITARIA (mg) |
|--------------------------|-----------------------|
| Lenalidomida | 10,000 |
| Lactosa anhidra | 160,000 |
| Celulosa microcristalina | 40,000 |
| Croscarmelosa | 9,600 |
| Estearato de Magnesio | 0,400 |

Cada cápsula de 15 mg contiene (mg/cápsula):

| MATERIA PRIMA | FÓRMULA UNITARIA (mg) |
|--------------------------|-----------------------|
| Lenalidomida | 15,000 |
| Lactosa anhidra | 240,000 |
| Celulosa microcristalina | 60,000 |
| Croscarmelosa | 14,400 |
| Estearato de Magnesio | 0,600 |


Miriam Patricia Juárez
Apoderada


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



4097



Cada cápsula de 25 mg contiene (mg/cápsula):

MATERIA PRIMA

FÓRMULA UNITARIA (mg)

| | |
|--------------------------|---------|
| Lenalidomida | 25,000 |
| Lactosa anhidra | 244,000 |
| Celulosa microcristalina | 60,000 |
| Croscarmelosa | 20,000 |
| Estearato de Magnesio | 1,000 |

A. N. M. A. T.

Refollado N° 77

ACCION TERAPEUTICA:

Inmunomodulador. Código L04 AX04

INDICACIONES:

- Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Ledamin está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 α e IL 6) por los monocitos.

En SMD con delección (5q), lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la delección (5q).

Ensayos clínicos

- *Mieloma Múltiple*

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

En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Refollado N° 78 0097
 A.N.M. 11.09.17
 POLIO 103
 DE ENTRADAS

grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12, y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

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

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (Performance Status) según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos.

Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP. Las tasas de remisión completa (RC) y de respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos. Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieran el tratamiento con la combinación lenalidomida/dexametasona.

En la tabla 1 se resumen las tasas de respuesta basadas en la evaluación de la mejor respuesta (best response) correspondientes a ambos ensayos MM 009 y MM 010.

En un análisis de seguimiento agrupado de los ensayos MM 009 y MM 010 ($n=704$), la mediana del TaP fue de 48,3 semanas (IC 95%: 41,1-60,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona ($n=353$), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 19,9-20,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona ($n=351$). La mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 47,3 semanas (IC 95%: 36,9-58,4) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 18,1-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 28,1 semanas (mín: 0,1; máx: 110,7). En ambos ensayos, las tasas de remisión completa (RC), remisión parcial (RP), y respuesta global (RG) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la supervivencia global (SG) al año de iniciar el tratamiento, fue del 82% en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el 75% en los pacientes tratados con placebo/dexametasona, con una mediana de la duración del seguimiento de 98,0 semanas (mín: 0,3; máx: 163,3). A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona fueron tratados con lenalidomida/dexametasona después de la apertura de los ensayos, el análisis agrupado de la supervivencia global demostró una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,75; IC 95% = [0,59-0,95], $p = 0,015$). La tabla 1 resume los principales resultados de eficacia de los análisis de seguimiento agrupados de los ensayos MM 009 y MM 010.

Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia en las fechas de apertura de los ensayos— Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010

| Variable principal | len/dex (n=353) | placebo/dex (n=351) | hazard ratio/odds ratio ^a , IC 95%, p-valor |
|--|--------------------|------------------------|---|
| Tiempo a progresión [semanas, mediana] | 48,3 | 20,1 | 0,35 [0,29-0,43] |
| [IC 95%] | [41,1-60,1] | [19,9-20,7] | $p < 0,001$ ^b |
| Respuesta global [n, %] | 214 (60,6) | 77 (21,9) | 0,18 [0,13-0,25], $p < 0,001$ ^c |

Miriam Patricia Juárez

LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica

| | | | |
|---|------------------|------------------|--|
| Remisión completa [n, %] | 53 (15,0) | 7 (2,0) | 0,12 [0,05-0,26], p < 0,001 ^c |
| Remisión parcial [n, %] | 161 (45,6) | 70 (19,9) | 0,30 [0,21-0,42], p < 0,001 ^c |
| Supervivencia libre de progresión [semanas, mediana] [IC 95%] | 47,3 [36,9-58,4] | 20,1 [18,1-20,3] | 0,38 [0,32-0,46] p < 0,001 ^b |
| Supervivencia global a 1 año | 82% | 75% | 0,75 [0,59-0,95] p = 0,015 ^b |

a: La razón de riesgo (hazard ratio) se refiere a TaP, SLP y SG; la razón de probabilidades (odds ratio) a la tasa de respuesta/remisión. Un valor por debajo de 1 junto con un p-valor por debajo de 0,025 indica la superioridad de len/dex sobre placebo/dex

b: Prueba de rangos logarítmicos (log rank) unilateral

c: Prueba de chi cuadrado unilateral con corrección de la continuidad

- *Síndromes mielodisplásicos*

Se evaluó la eficacia y la seguridad de lenalidomida en pacientes con anemia dependiente de transfusiones debido a los síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin otras anomalías citogenéticas, en dos estudios principales: un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 3 grupos, de dos dosis de lenalidomida oral (10 mg y 5 mg) frente a placebo (MDS-004); y un estudio de fase II, multicéntrico, de un solo grupo y abierto de lenalidomida (10 mg) (MDS-003).


Los resultados que se muestran a continuación representan a la población por intención de tratar estudiada en los estudios MDS-003 y MDS-004; los resultados de la subpoblación con delección (5q) aislada se muestran por separado (ver sección 4.1 para la indicación aprobada).

En el estudio MDS-004, en el que se aleatorizó a 205 pacientes en partes iguales a recibir lenalidomida 10 mg, 5 mg o placebo, el análisis principal de eficacia consistió en una comparación de las tasas de respuesta de independencia transfusional de los grupos de 10 mg y 5 mg de lenalidomida frente al grupo de placebo (fase a doble ciego de 16 a 52 semanas y fase abierta de hasta 156 semanas en total). Los pacientes que no mostraron indicios de al menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas tuvieron que suspender el tratamiento. Los pacientes que mostraron indicios de al menos una respuesta eritroide menor pudieron continuar el tratamiento hasta la recidiva eritroide, la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A los pacientes que inicialmente recibieron placebo o 5 mg de lenalidomida y no alcanzaron al menos una respuesta eritroide menor después de 16 semanas de tratamiento, se les permitió cambiar de placebo a 5 mg de lenalidomida o continuar el tratamiento con lenalidomida a una dosis mayor (de 5 mg a 10 mg).

En el estudio MDS-003, en el que 148 pacientes recibieron lenalidomida a una dosis de 10 mg, el análisis principal de eficacia consistió en una evaluación de la eficacia de los tratamientos con lenalidomida en alcanzar una mejoría hematopoyética en los sujetos con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1.

| Criterio de valoración | MDS-004 N = 205 | | | MDS-003 N = 148 |
|--|--------------------|----------------|--------------------------------|--------------------|
| | 10 mg N = 69 | 5 mg N = 69 | Placebo ^a N = 67 | 10 mg N = 148 |
| Independencia transfusional (≥ 182 días) ^b | 38 (55,1%) | 24 (34,8%) | 4 (6,0%) | 86 (58,1%) |
| Independencia transfusional (≥ 56 días) ^b | 42 (60,9%) | 33 (47,8%) | 5 (7,5%) | 97 (65,5%) |
| Mediana del tiempo hasta la independencia transfusional (semanas) | 4,6 | 4,1 | 0,3 | 4,1 |
| Mediana de la duración de la independencia transfusional (semanas) | NA ^c | NA | NA | 114,4 |
| Mediana del aumento en Hgb. g/dl | 6,4 | 5,3 | 2,6 | 5,6 |

Miriam Patricia Juárez
 Anad


 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica



- Sujetos tratados con 10 mg de lenalidomida 21 días de ciclos de 28 días
- * Sujetos tratados con 5 mg de lenalidomida 28 días de ciclos de 28 días
- * La mayoría de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a doble ciego debido a la falta de eficacia después de 16 semanas de tratamiento antes de entrar en la fase abierta
- † Asociada a un aumento en Hgb de ≥ 1 g/dl
- ** No alcanzada (es decir, no se alcanzó la mediana)

En MDS-004, una proporción significativamente mayor de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron el criterio principal de valoración de independencia transfusional (>182 días) en el grupo de 10 mg de lenalidomida en comparación con placebo (el 55,1% frente al 6,0%). Entre los 47 pacientes con una anomalía citogenética de delección (5q) aislada y tratados con 10 mg de lenalidomida, 27 pacientes (57,4%) alcanzaron independencia transfusional (IT) de eritrocitos.

La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional en el grupo de 10 mg de lenalidomida fue de 4,6 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento, aunque debe superar los 2 años para los sujetos tratados con lenalidomida. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) desde el valor basal en el grupo de 10 mg fue de 6,4 g/dl.

Otros criterios de valoración del estudio incluyeron la respuesta citogenética (en el grupo de 10 mg, se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 30,0% y 24,0% de los sujetos, respectivamente), la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la progresión a leucemia mieloide aguda. Los resultados de la respuesta citogenética y de la Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos del criterio principal de valoración y a favor del tratamiento con lenalidomida en comparación con placebo.

En MDS-003, una proporción grande de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron independencia transfusional (>182 días) con 10 mg de lenalidomida (58,1%). La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional fue de 4,1 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional fue de 114,4 semanas. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) fue de 5,6 g/dl. Se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 40,9% y 30,7% de los sujetos, respectivamente.

Una proporción mayor de pacientes incluidos en MDS-003 (72,9%) y MDS-004 (52,7%) había recibido previamente estimulantes eritropoyéticos.

Propiedades farmacocinéticas


Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N.

Absorción

En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,625 y 1,5 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una 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.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50% en la C_{max} en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Miriam Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

Distribución

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

Metabolismo y excreción

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

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

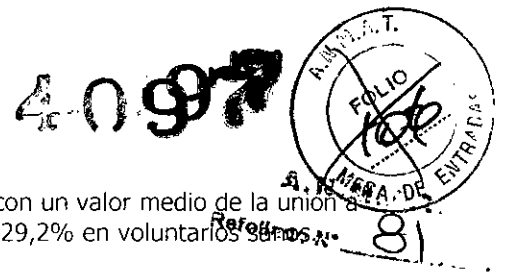
Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La C_{max} fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En la sección Posología y forma de administración se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron > 2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, no observed adverse effect level) se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfóide y de la médula ósea). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides/eritroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en una comparación del AUC.

Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e in vivo (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida.



Miriam Patricia

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas machos y hembras, con administración de dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg/día, no se observó toxicidad parental ni ninguna reacción adversa a la fertilidad o desarrollo embrionario temprano.

Se realizaron estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas y conejos. En ratas, lenalidomida no tuvo acción teratógena con dosis de hasta 500 mg/kg/día por vía oral. No obstante, la rata no se considera una especie adecuada como modelo relevante en el caso de los análogos de la talidomida.

En conejos a los que se administraron 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral, ninguna anomalía de las extremidades se consideró atribuible a lenalidomida. La toxicidad en el desarrollo, con las dosis de 10 y 20 mg/kg al día, se caracterizó por una ligera disminución del peso corporal del feto, un aumento de la incidencia de pérdidas post-implantación (resorción temprana y tardía, y muerte intrauterina) y observaciones externas macroscópicas en los fetos asociadas a morbilidad y a efectos farmacotóxicos de lenalidomida (decoloración morada de la piel en todo el cuerpo). Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron de forma dosis-dependiente casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón, y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se desconoce la relevancia de estos efectos en humanos. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día. Éstas consistieron en alteraciones menores en la osificación del cráneo (sutura nasofrontal irregular) y pequeños retrasos de la osificación de los metacarpianos, asociados a una disminución del peso corporal del feto. En conejos, las NOAEL maternas y en el desarrollo para lenalidomida fueron 3 mg/kg/día, lo que corresponde a un margen de seguridad de 1,3 si se considera una dosis terapéutica de 25 mg/día en humanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Administración:

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

- *Mieloma Múltiple*

Dosis recomendada:

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


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

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

- Etapas de reducción de la dosis

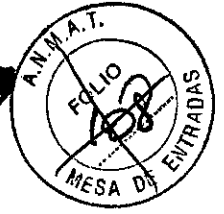
| | |
|------------------|-------|
| Dosis inicial | 25 mg |
| Nivel de dosis 1 | 15 mg |
| Nivel de dosis 2 | 10 mg |
| Nivel de dosis 3 | 5 mg |

Miriana Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



4097



A.N.M.A.T.
Refollado N° 83

• Recuento de plaquetas-Trombocitopenia

Cuando las plaquetas

Primera disminución a $< 30 \times 10^9/l$
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$

Con cada disminución posterior a $< 30 \times 10^9/l$
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$

Pauta recomendada

Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1

a Interrumpir el tratamiento con lenalidomida

Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

• Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)-Neutropenia

Cuando los neutrófilos

Primera disminución a $< 0,5 \times 10^9/l$
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia

Con cada disminución posterior a $< 0,5 \times 10^9/l$
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Pauta recomendada

Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis 1 una vez al día

Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis 2 ó 3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

- Síndromes mielodisplásicos

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

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

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 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere asociada a lenalidomida.

- Etapas de reducción de la dosis:

| | |
|-------------------|---|
| Dosis inicial | 10 mg una vez al día en los días 1 al 21, cada 28 días |
| Nivel de dosis -1 | 5,0 mg una vez al día en los días 1 al 28, cada 28 días |
| Nivel de dosis -2 | 2,5 mg una vez al día en los días 1 al 28, cada 28 días |
| Nivel de dosis -3 | 2,5 mg cada dos días en los días 1 al 28, cada 28 días |

Miriam Patricia Juárez

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

En el caso de los pacientes que reciben inicialmente 10 mg y que experimentan trombocitopenia o neutropenia:

• Trombocitopenia

| Cuando las plaquetas | Pauta recomendada |
|--|--|
| Disminuyen a $< 25 \times 10^9 / l$. | Interrumpir el tratamiento con lenalidomida |
| Vuelven a $\geq 25 \times 10^9 / l - < 50 \times 10^9 / l$ Cuando las plaquetas Pauta recomendada 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 neutrofilos | 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) |

En el caso de los pacientes que experimentan otras toxicidades

En caso de otras toxicidades de grado 3 o 4 que se consideren asociadas a lenalidomida, interrumpir el tratamiento y reanudar al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a \leq 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 o necrólisis epidérmica tóxica, y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

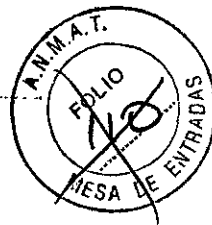
Suspensión de lenalidomida

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.

Miriam Patricia Juárez
 Apodada

LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica





4097

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

- *Mieloma Múltiple*

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.

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

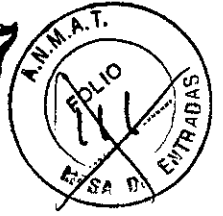
- *Síndromes mielodisplásicos*

Miriam Patricia Juárez
 Aranda

[Signature]
 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica

[Handwritten mark]

4097



A. N. M. A. T.

Retollado N° 86

| Función renal (CLcr) | Ajustes de la dosis | |
|--|---------------------|--|
| Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$) | Dosis inicial | 5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -1 | 2.5 mg una vez al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -2 | 2.5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| Insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, no requiere diálisis) | Dosis inicial | 2.5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -1 | 2.5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -2 | 2.5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| Insuficiencia renal terminal ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, requiere diálisis) | Dosis inicial | 2.5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -1 | 2.5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| | Nivel de dosis -2 | 2.5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) |
| En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis | | |

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.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, no puede descartarse un efecto teratógeno de lenalidomida.

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.

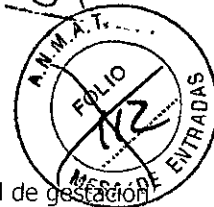
Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

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:

Miriam Patricia Juárez

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica





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

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

Asesoramiento

La lenalidomida está contraindicada en mujeres con capacidad de gestación, a menos que la paciente cumpla todas las siguientes condiciones:

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

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

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

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

Anticoncepción


Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante.
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel.
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona.
- Ligadura de trompas.
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos.
- Píldoras de sólo progesterona, inhibidoras de la ovulación (p. ej. 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 (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los

Miriam Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

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.

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

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

Precauciones adicionales

Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Lenalidomida se debe dispensar en un plazo máximo de 7 días después de la prescripción.

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final del tratamiento.

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

Material educativo

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la potencial teratogenicidad de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico debe proporcionar información completa a las mujeres con capacidad de gestación y, si se considera conveniente, a los pacientes varones, acerca del posible riesgo teratógeno y de las estrictas medidas de prevención de embarazo, especificadas en el Programa de Prevención de Embarazo.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. Los pacientes con factores de riesgo, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Miriam Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A. N. M. A. T.
Refollado N° 89
4097
FOLIO 174
M. N. M. A. T.
RÉGISTRO DE ENTRADAS

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 tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares).

En pacientes con síndromes mielodisplásicos, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció también a un riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), aunque en menor medida que en los pacientes con mieloma múltiple.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

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.

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. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver Posología). 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. La coadministración de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.


- Mieloma múltiple

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

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona; ver Reacciones Adversas). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante que sea susceptible de inducir hemorragia (ver Reacciones Adversas. Trastornos hemorrágicos).

- Síndromes mielodisplásicos

Miriam Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



4097

A.N.M.A.T.
Folleto N° 91

madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Ledamin. 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.

Progresión a leucemia mieloide aguda en SMD de riesgo bajo e intermedio-1

- Cariotipo

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y presentan una anomalía de delección (5q). En un ensayo clínico de Ledamin en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6%). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada fue del 13,8%, en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional.

Como consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de Revlimid cuando el SMD está asociado a la delección (5q) y a una citogenética compleja.

- Estado de TP53

La mutación TP53 está presente en el 20-25% de los pacientes con SMD de riesgo bajo con delección 5q y está asociada a un mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Ledamin en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 (MDS-004), la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1% de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímico de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$) (ver Reacciones Adversas).

Trastornos hepáticos

Se han notificado 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. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad con más frecuencia. 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.


Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La 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

Miriam Patricia Juárez
Médico


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

4097

Al. 02. 09. 1. 2.
Folleto N° 92

tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

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

Warfarina

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

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

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida resultó en un aumento de 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.

Estatinas

Cuando se combinan estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un refuerzo en la monitorización clínica y biológica, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Embarazo y lactancia

Embarazo (ver también secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. No puede descartarse el efecto teratógeno de lenalidomida.

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a lenalidomida durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad embrionofetal (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, lenalidomida está contraindicada durante el embarazo.

Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz. 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.

En cuanto a los pacientes varones que toman lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de lenalidomida en el semen humano. Por lo tanto, los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Mieloma Múltiple

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con

Patricia Juárez

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

4097



la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con lenalidomida en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%).

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de Revlimid en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

- La mayoría de los efectos adversos tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver Advertencias)
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4 (ver Advertencias).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%).

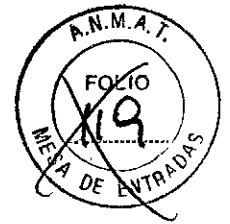
Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento. Sólo aquellas reacciones adversas marcadas con * se produjeron con una frecuencia significativamente superior en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, en comparación con el grupo tratado con placebo/dexametasona.

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios principales en mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos y con los datos post comercialización de mieloma múltiple solo. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el brazo lenalidomida/dexametasona frente al brazo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Miriam Patricia Juárez

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



A. N. M. A. T.
Refoinado N° 94

| Clasificación de órganos del sistema / 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) <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis | <u>Frecuentes</u> Neumonía ¹ , infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) | <u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide ² * | <u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral ² |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ³ , neutropenias ³ , anemia, trastorno hemorrágico ³ , leucopenias <u>Frecuentes</u> Panitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica | <u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ³ , neutropenias ³ , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ³ , anemia <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación, coagulopatía |
| Trastornos del sistema inmunológico | <u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad ⁴ | |
| Trastornos endocrinos | <u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación, sobrecarga férrica | <u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperglucemia ⁵ , disminución del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido | <u>Frecuentes</u> Depresión, alteración del estado de ánimo ⁶ |
| Trastornos del sistema nervioso | <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 ⁷ , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral |
| Trastornos oculares | <u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual, cataratas | <u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera |
| Trastornos del oído y del laberinto | <u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus | |

Attestada Patricia Juárez
A. N. M. A. T.

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

4097

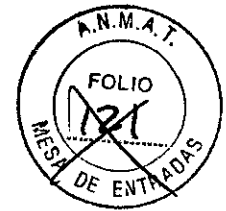


| Clasificación de órganos del sistema : Término preferente | Todas las RAM/Frecuencia | RAM de grado 3-4/Frecuencia |
|--|---|--|
| Trastornos cardíacos | <u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular | <u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio [^] , fibrilación auricular [^] , insuficiencia cardíaca congestiva [^] , taquicardia, insuficiencia cardíaca ^v |
| Trastornos vasculares | <u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^] , hematoma | <u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracranial |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis [^] | <u>Frecuentes</u> Distés respiratorio, bronquitis <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial ⁻ |
| Trastornos gastrointestinales | <u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] , sequedad de boca, estomatitis, disfagia, dispepsia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, nifitis | <u>Frecuentes</u> Diarrea [^] , estreñimiento, náuseas, dolor dental <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis ⁻ |
| Trastornos hepato biliares | <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 [^] |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel, eccema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad | <u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito <u>Poco frecuentes</u> Angioedema ⁻ <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson [^] , Necrólisis epidérmica tóxica [^] |

Miriam Patricia Juárez Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

2097



| Clasificación de órganos del sistema / Término preferente | Todas las RAM-Frecuencia | RAM de grado 3-4 Frecuencia |
|--|--|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia, mialgia <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones | <u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo, dolor de espalda ⁵ <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones |
| Trastornos renales y urinarios | <u>Frecuentes</u> Hematuria ⁶ , retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido | <u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal ⁶ <u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | <u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia | <u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, caídas |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | <u>Frecuentes</u> Contusión ⁶ | |

⁵ Informes de los datos postcomercialización

⁶ Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.

⁷ Se notificó neumonía como un efecto adverso grave muy frecuente en el estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos

⁸ Se notificó alteración del estado de ánimo como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

⁹ 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 administración usual que ocurriera en al menos 2 sujetos)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5\%$ de sujetos en lenalidomida y al menos una diferencia del 1% en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento de grado 3 o 4 en el 1% de sujetos en 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 en 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 que surgieron del tratamiento de grado 3 o 4 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
- Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica: Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen 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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Miriam Patricia Juárez
 Anad...
 (Signature)

(Signature)
 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N: 13.291
 Directora Técnica



4097

S. R. M. S. T.
Refollado N°

97



Neutropenia y trombocitopenia

- *Mieloma múltiple*

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).

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).

- *Síndromes mielodisplásicos*

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, lenalidomida se asocia a una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6% en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 14,9% en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 2,2% de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 0,0% en los pacientes tratados con placebo. Lenalidomida se asocia a una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 (37% en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 1,5% en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III).

Tromboembolismo venoso

El uso de lenalidomida con dexametasona se asocia a un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida en monoterapia. 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

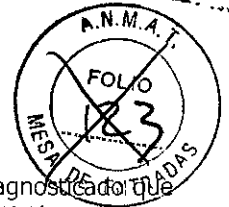
*Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma previamente tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides.

Miriam Patricia Juárez
Aprobada


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



4097

A. N. M. A. T.
Folleto N° 98

Leucemia mieloide aguda

- *Mieloma múltiple*

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de melfalán a dosis altas y trasplante alogénico de células madre (ASCT) (ver Advertencias).

- *Síndromes mielodisplásicos*

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de delección (5q) (ver Advertencias). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6% en pacientes con un cariotipo complejo.

En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Ledamin en pacientes con síndromes mielodisplásicos, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1%), en comparación con los no respondedores (34,8%).

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.

Rabdomiólisis

Se han observado casos raros de rabdomiólisis, algunos de ellos cuando se administra lenalidomida con una estatina.

Riesgo de reacciones hepáticas adversas graves


Se debe considerar la posibilidad de lesión hepática inducida por la Lenalidomida en pacientes tratados que presenten deterioro inexplicable de la función hepática: de nueve biopsias de hígado realizadas en pacientes con reacciones hepáticas, seis mostraron evidencia histológica de daño hepático inducido por fármacos. Además, también hubo un número sustancial de casos en los que la función hepática ha mejorado con la interrupción de la Lenalidomida, algunos casos de reexposición positiva y algunos casos de reexposición negativa a una dosis más baja.

Se reportaron pocos casos de pacientes con daño hepático severo por Lenalidomida; sin embargo, aparentaron ser idiosincráticos. Los factores predisponentes que aumentaron el riesgo de daño severo al hígado con Lenalidomida son el aumento de enzimas hepáticas basales, una enfermedad hepático-viral pre-existente, tratamiento concomitante con medicamentos hepatotóxicos y la edad avanzada.

Las reacciones hepáticas más comunes observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida son anomalías de las enzimas hepáticas. Las elevaciones de las enzimas hepáticas se producen con frecuencia relativamente poco después del inicio del tratamiento con Lenalidomida; el tiempo medio de aparición suele ser de 41 días, pero se han reportado reacciones desde un día a más de tres años después del inicio del tratamiento. Los primeros aumentos de las enzimas hepáticas suelen ser moderados y pueden normalizarse sin progresión a la toxicidad hepática grave. Dentro de las reacciones hepáticas adversas notificadas se incluyen: insuficiencia hepática, fibrosis y cirrosis (17,2%) y colestasis e ictericia de origen hepático (13,8%). Los informes restantes (10%) describen hepatitis no infecciosa y problemas de coagulación relacionados con el hígado y neoplasias.

Daños graves en el hígado (potencialmente mortales) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados. El deterioro de la función hepática generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros hepáticos anormales vuelven a su nivel, puede considerarse reanudar el tratamiento con Lenalidomida a una dosis más baja.

Se recomienda un monitoreo rutinario de la función hepática con la misma frecuencia que la monitorización hematológica para los pacientes que recibieron Lenalidomida. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes o infección hepática viral concurrente, o cuando Lenalidomida se administra al mismo tiempo que


Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



otros medicamentos conocidos por estar asociados con la lesión hepática. Tener en cuenta que Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón; por lo tanto es importante ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal para evitar altos niveles en plasma que pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad grave, así como los efectos secundarios hematológicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 50 mg. La toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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 / (011) 4658-7777

PRESENTACIONES

LEDAMIN CAPSULAS 5, 10, 15, 25 mg envases con 21 cápsulas duras.

MODO DE CONSERVACIÓN

Se aconseja conservar el producto en su envase original en sitio al abrigo de la luz, y la humedad por debajo de 25°C.

MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICIÓN DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL ANMAT.

Av. de Mayo 869. Piso 11. Cap. Fed. (C.P. 1084) – Fax: (011) 4340-0866

Tel: (011) 4340-0800 interno 1166 – Email: snfvq@anmat.gov.ar

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener fuera del alcance de los niños.***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.086

Directora Técnica: Lorena Durante – Farmacéutica.


Laboratorios Aspen S.A.

Dirección: Remedios 3439/43, Buenos Aires

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda (Prov. de Buenos Aires)

Fecha de última actualización: Febrero de 2014

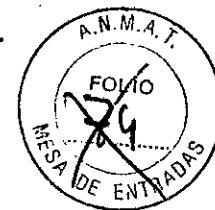

Miriam Patricia Juárez
Apoderada


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



A.N.M.A.T.

Refollado N° 49



LEDAMIN

Información para el paciente

Ledamin 5 mg cápsulas duras
 Ledamin 10 mg cápsulas duras
 Ledamin 15 mg cápsulas duras
 Ledamin 25 mg cápsulas duras

Lenalidomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.**
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ledamin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ledamin
3. Cómo tomar Ledamin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ledamin
6. Contenido del envase

1. Qué es Ledamin y para qué se utiliza

Qué es Ledamin

Ledamin 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 Ledamin

Mieloma múltiple

- Ledamin se utiliza con otro medicamento llamado "dexametasona" (un medicamento antiinflamatorio) para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado mieloma múltiple. Se utiliza cuando ya ha utilizado previamente uno o varios tipos de tratamiento diferentes.

Síndromes mielodisplásicos


Ledamin por sí solo también se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de síndromes mielodisplásicos, cuando todos los siguientes puntos sean aplicables:

- necesita transfusiones de sangre periódicamente para tratar los niveles bajos de glóbulos rojos ("anemia dependiente de transfusiones")
- tiene una anomalía de las células de la médula ósea llamada "anomalía citogenética de delección 5q aislada". Esto significa que no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas
- otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.

Qué es el 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 sin control. Esto puede dañar el hueso y los riñones.

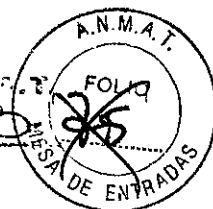

 Miriam Patricia Juárez
 Farmacéutica


 LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N.: 13.291
 Directora Técnica



4797

Refollado N° 50



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".

Qué son los síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos (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 riesgo de infección.

Cómo actúa Ledamin

Ledamin 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.

Mieloma múltiple

Ledamin puede detener el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple:

- Ledamin retrasó la reaparición del mieloma múltiple durante un periodo de hasta 48 semanas, frente a 20 semanas en los pacientes que no tomaban Ledamin.

Síndromes mielodisplásicos

Ledamin 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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ledamin

No tome Ledamin:

- si está embarazada, si cree que pueda estarlo o si planea quedarse embarazada, **ya que se espera que Ledamin sea perjudicial para el feto** (ver "Advertencias y precauciones" y "Embarazo y lactancia").
- si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo (ver "Advertencias y precauciones" y "Embarazo y lactancia"). Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- si es alérgico a lenalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted, informe a su médico antes de tomar Ledamin.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ledamin.

Para las mujeres que toman Ledamin

Antes de comenzar el tratamiento, debe preguntar a su médico si existe la posibilidad de que pueda 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 terminado el tratamiento) excepto que se haya

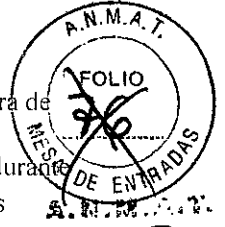

Miriam Patricia Juárez


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



confirmado el cierre de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero (ligadura de trompas)

- Debe usar métodos anticonceptivos eficaces desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y hasta 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.



Refollado N° 5

Para los varones que toman Ledamin

Ledamin pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no está usando un método anticonceptivo eficaz, usted debe usar preservativos durante el tratamiento y hasta 1 semana después de finalizarlo, incluso aunque usted se haya sometido a una vasectomía.

Todos los pacientes

Antes de iniciar el tratamiento, deberá informar a su médico si ha tenido alguna vez coágulos de sangre. Durante el tratamiento con Ledamin, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.

Antes de iniciar el tratamiento con Ledamin y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad, ya que Ledamin 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 debe solicitar que le hagan un análisis de sangre:

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

Su médico puede ajustar la dosis de Ledamin o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general.

Antes de comenzar el tratamiento, debe decirle a su médico si tiene alguna enfermedad de los riñones. Su médico puede ajustar la dosis de Ledamin basándose en esta información.

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

Informe a su médico si:

- 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;
- 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)
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida, como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios.

Si tiene un síndrome mielodisplásico, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, desconocemos cómo afecta Ledamin a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico le podrá hacer análisis para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de desarrollar LMA durante el tratamiento con Ledamin.

Al final del tratamiento, debe devolver al farmacéutico todas las cápsulas sin usar.

Niños y adolescentes

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

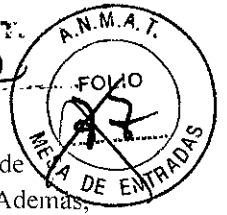
Toma de Ledamin con otros medicamentos

4097

A.N.M.A.T.

Refollado N°

52



Informe a su médico o enfermero si está tomándolo, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, y entre ellos, los medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que Ledamin puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Ledamin.

En concreto, informe a su médico o enfermero 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 y lactancia

Embarazo

Mujeres que toman Ledamin

No puede tomar Ledamin si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto. Además, no debe nunca quedarse embarazada mientras toma Ledamin.

Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada (ver "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ledamin").

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Ledamin, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

Hombres que toman Ledamin

En relación con los hombres que toman Ledamin, (ver "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ledamin"). Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Ledamin, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si sufre efectos adversos como mareos, cansancio, somnolencia o visión borrosa.

Ledamin contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Ledamin

Ledamin se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple o de síndromes mielodisplásicos.

Para el tratamiento del mieloma múltiple, Ledamin se toma en combinación con dexametasona. Para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, se toma como único tratamiento. Siga exactamente las instrucciones de administración de Ledamin solo o de Ledamin en combinación con dexametasona indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Deberá consultar el prospecto de dexametasona para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.



Mieloma múltiple

Dosis de Ledamin

La dosis recomendada es 25 mg una vez al día. Ledamin se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días.

Ciclo de tratamiento:

- días 1 al 21: tome 25 mg de Ledamin una vez al día
- días 22 al 28: **NO** tome Ledamin

Después de terminar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico puede ajustar la dosis de Ledamin o interrumpir su tratamiento, basándose en los resultados de sus análisis de sangre y en su estado general (ver "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ledamin").

Dosis de dexametasona

La dosis inicial normal es de 40 mg una vez al día. Dexametasona se toma también en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días.

Los 4 primeros ciclos de tratamiento:

- días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20: tome 40 mg de dexametasona una vez al día
- días 21 al 28: **NO** tome dexametasona

Siguientes ciclos de tratamiento:

- días 1 al 4: tome 40 mg de dexametasona una vez al día
- días 5 al 28: **NO** tome dexametasona

Después de terminar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico puede reducirle la dosis de dexametasona en función de su estado general.

Síndromes mielodisplásicos

Dosis de Ledamin

La dosis inicial normal es 10 mg una vez al día. Ledamin se toma en ciclos de tratamiento, y cada ciclo dura 28 días.

Ciclo de tratamiento:

- En los días 1-21: tome 10 mg de Ledamin una vez al día
- En los días 22-28: **NO** tome Ledamin

Después de finalizar cada ciclo, comience uno nuevo.

Su médico podrá ajustarle la dosis de Ledamin o suspenderle el tratamiento en función de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general (ver "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ledamin").

Todos los pacientes

Cómo y cuándo tomar Ledamin

4097

A.N.M. 13.291



Debe tragar las cápsulas de Ledamin enteras, preferiblemente con agua, una ~~recetado~~ No rompa, abra ni mastique las cápsulas. Las cápsulas de Ledamin pueden tomarse con o sin alimentos. Debe tomar Ledamin aproximadamente a la misma hora cada día.

Duración del tratamiento con Ledamin

Ledamin se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 28 días (ver "Ciclo de tratamiento" más arriba). Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

Si toma más Ledamin del que debe

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

Si olvidó tomar Ledamin

Si olvida tomar Ledamin 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 o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Ledamin 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

Ledamin 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, por ej. hemorragia nasal y moratones. Ledamin 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.
- hemorragia (sangrado) o hematoma (moretón) no debidos a una lesión.
- dolor de pecho (torácico) o de las piernas.
- dificultad para respirar.

A continuación se enumeran otros efectos adversos


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

Efectos adversos **muy frecuentes** que 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 las extremidades
- Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos y escalofríos

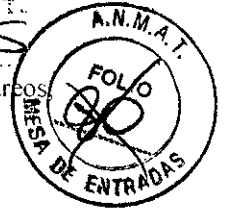
A-3

Miriam Patricia Juárez
Apoderada


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

A. N. M. A. T.

Refollado N°



- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos temblor, alteración del gusto
- 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
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Dolor abdominal

Efectos adversos **frecuentes** que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Infección de los senos o cavidades que rodean la nariz (sinusitis)
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos
- Aumento o disminución de la tensión, latido cardíaco lento, rápido o irregular
- Aumento de la pigmentación 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 cardíaca)
- Dificultad para tener una erección
- Dolor de pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de respiración, náuseas o vómitos (que pueden ser síntomas de un ataque al corazón / infarto de miocardio)
- 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
- Cataratas
- Disminución de la visión
- Sordera
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos
- Pitidos en los oídos
- Sobrecarga de hierro
- Sed
- Cambios en el estado de ánimo
- Confusión
- Dolor dental

A. N. M. A. T.

Refollado N°

56



Efectos adversos **poco frecuentes** que 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)
- Inflamación del intestino grueso (colitis y tiflitis), ambas pueden manifestarse como dolor abdominal, hinchazón o diarrea
- Necrosis tubular renal (un tipo de afectación renal) que puede manifestarse mediante una producción de orina mucho mayor o mucho menor de lo habitual
- Decoloración de la piel, sensibilidad a la luz solar
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Tipos de reacción alérgica que pueden manifestarse como urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad respiratoria o picor (hipersensibilidad/angioedema)

Efectos adversos **raros** que 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 abdomen 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 abdomen; 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 combina con una estatina.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación del Ledamin

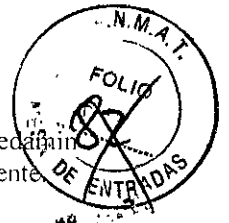
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida.

8

Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

4097



- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Todas las cápsulas de Ledamin sin usar deben devolverse al farmacéutico. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de *Ledamin 5 mg* son verdes.

Las cápsulas se presentan en envases conteniendo tres blisters con 7 cápsulas cada uno. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de *Ledamin 10 mg* son azul claro/blancas.

Las cápsulas se presentan en envases conteniendo tres blisters con 7 cápsulas cada uno. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de *Ledamin 15 mg* son azules/blancas.

Las cápsulas se presentan en envases conteniendo tres blisters con 7 cápsulas cada uno. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de *Ledamin 25 mg* son amarillas.

Las cápsulas se presentan en envases conteniendo tres blisters con 7 cápsulas cada uno. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.



Miriam Patricia Juárez
Apoderada



LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica

