



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: Expediente EX-2020-16417079-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-16417079-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUNADIN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULS DURAS / LENALIDOMIDA 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg; aprobada por Certificado N° 56.952.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LUNADIN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULS DURAS / LENALIDOMIDA 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-23895484-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-23895438-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-23895551-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-23895384-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-23895286-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-23895336-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-23895222-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-23895168-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-23895711-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-23895609-APN-DERM#ANMAT.

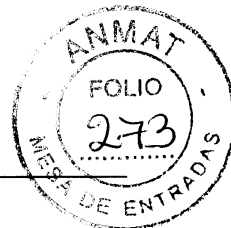
ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.952, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2020-16417079-APN-DGA#ANMAT



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 10 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 10 mg contiene: Lenalidomida 10 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 21 y 28 cápsulas.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 10mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:55 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 15 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 15 mg contiene: Lenalidomida 15 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 21 y 28 cápsulas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2020-16803875-AR

Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ARNDGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 15mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:23 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 5 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 5 mg contiene: Lenalidomida 5 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 21 y 28 cápsulas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 5mg

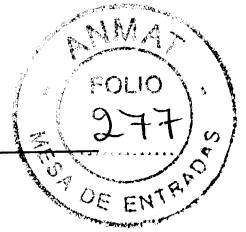
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:55 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 25 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 25 mg contiene: Lenalidomida 25 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 21 y 28 cápsulas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 25mg

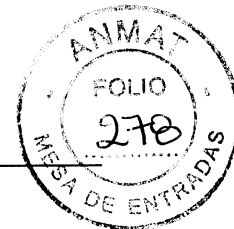
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:07 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: Uso exclusivo hospitalario

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 25 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 25 mg contiene: Lenalidomida 25 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 126, 168, 210 y 280 cápsulas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-16803875-APN-DGA/ANMAT

ALBERTO BARRIOS
APODERADO

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 25mg UHE

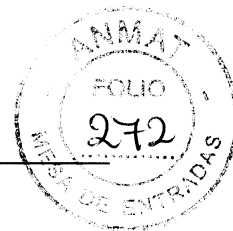
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:43:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:31 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: Uso hospitalario exclusivo

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 5 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso hospitalario exclusivo).

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 5 mg contiene: Lenalidomida 5 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 126, 168, 210 y 280 cápsulas

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

AF-2020-16803875-APN-DGAP/ANMAT
ALBERTO BARROS
APODERADO

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 5mg UHE

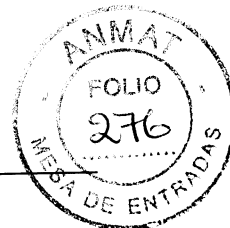
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:52 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: Uso exclusivo hospitalario

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 15 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 15 mg contiene: Lenalidomida 15 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 126, 168, 210 y 280 cápsulas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRIOS
APODERADO

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 15mg UHE

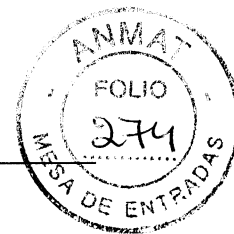
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:43:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:21 -03:00



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: Uso exclusivo hospitalario

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 10 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **LUNADIN®** 10 mg contiene: Lenalidomida 10 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 126, 168, 210 y 280 cápsulas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgetta Ferrini
Co. Directora Técnica
S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 ROT 10mg UHE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:44:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **LUNADIN®** 5 mg contiene: Lenalidomida 5 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

Cada cápsula dura de **LUNADIN®** 10 mg contiene: Lenalidomida 10 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

Cada cápsula dura de **LUNADIN®** 15 mg contiene: Lenalidomida 15 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

Cada cápsula dura de **LUNADIN®** 25 mg contiene: Lenalidomida 25 mg. Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor.

Clasificación ATC: L04AX04

INDICACIONES

Síndromes Mielodisplásicos

LUNADIN® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debida a Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1- asociados con una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

Mieloma Múltiple

LUNADIN® en monoterapia está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (TACM).

LUNADIN®, en combinación con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple.

Linfoma de Células del Manto

LUNADIN® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractario después de dos tratamientos anteriores, uno de ellos incluyendo Bortezomib.

Linfoma Folicular

LUNADIN®, en combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma Folicular (LF) tratado previamente.

Linfoma de Zona Marginal

LUNADIN®, en combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Zona Marginal (LZM) tratado previamente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el MM, LCM y las que presentan delecciones en el cromosoma 5q en SMD, LF y LZM) *in vitro*. Lenalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y los *natural killer* (NK) y aumenta el número de células

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. • 2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

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 (p. ej, TNF- α e IL-6) por los monocitos. En los SMD con delección 5q, Lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la delección 5q.

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

Lenalidomida causa un retraso en el crecimiento tumoral en algunos modelos no clínicos de tumores hematopoyéticos *in vivo*, incluido MM. En las células de MM, la combinación de Lenalidomida y dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación celular y la inducción de apoptosis. La combinación de Lenalidomida y rituximab aumenta la citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpos (ADCC) y la apoptosis tumoral directa en las células de LF y aumenta la ADCC en las células de LZM en comparación con rituximab solo *in vitro*.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de Lenalidomida en el intervalo QTc en 60 voluntarios varones sanos. A una dosis dos veces la máxima recomendada, Lenalidomida no prolongó el intervalo QTc. El límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 90% para las diferencias medias entre Lenalidomida y placebo fue menor a 10 ms.

Eficacia Clínica

Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente (MMDR)

Mantenimiento con Lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (TACM)

En el Estudio 1 se evaluó la seguridad y eficacia del mantenimiento con Lenalidomida en dos ensayos de Fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de 2 grupos, de grupos paralelos y controlados con placebo: GRUPO 1 y GRUPO 2.

GRUPO 1

Eran candidatos los pacientes de entre 18 y 70 años que se habían sometido a terapia de inducción dentro de los 12 meses seguida de TACM. Los pacientes debían tener *clearance* de creatinina (CLCr) ≥ 30 ml/min. En los 90-100 días posteriores al TACM, los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta de enfermedad estable fueron aleatorizados 1:1 a recibir mantenimiento con Lenalidomida o placebo. La dosis de mantenimiento fue de 10 mg una vez al día, en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días (se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses, en ausencia de toxicidad limitante de la dosis), y se continuó con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o retiro del estudio. Se redujo la dosis o el tratamiento fue interrumpido o discontinuado temporalmente, según necesidad para controlar la toxicidad. Se aumentó la dosis a 15 mg una vez al día en 135 pacientes (58%).

La variable principal de eficacia del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que ocurriera primero; el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de sobrevida global (SG). En total, se aleatorizaron 460 pacientes: 231 a Lenalidomida y 229 a placebo. Las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad estaban equilibradas en ambos grupos.

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité independiente de monitoreo de datos (CIMD), tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, se permitió a los pacientes del grupo de placebo cambiar para recibir Lenalidomida antes de progresión de la enfermedad (76 pacientes [33%] pasaron a Lenalidomida).

Los resultados de SLP al romper el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, (seguimiento de 15,5 meses) mostraron una reducción del 62% del riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en favor de Lenalidomida (*Hazard ratio* [HR]= 0,38; IC 95%: 0,27- 0,54; p <0,001). En un seguimiento más largo

(mediana de 72,4), el análisis actualizado de SLP continúa mostrando una ventaja para Lenalidomida en comparación con placebo: HR 0,38 (IC 95%: 0,28-0,50) con una mediana de 68,6 meses.

El tiempo medio de seguimiento fue de 81,6 meses. La mediana de SG fue de 111,0 y 84,2 meses para Lenalidomida y placebo, respectivamente.

GRUPO 2

Fueron candidatos los pacientes <65 años que al momento del diagnóstico se habían sometido a un TACM y habían alcanzado una respuesta de enfermedad estable, al menos, en el momento de la recuperación hematológica. Los pacientes debían tener CLcr ≥30 ml/min. Dentro de los 6 meses posteriores al TACM, fueron aleatorizados 1:1 a recibir mantenimiento con Lenalidomida o placebo (10 mg una vez al día en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días, se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses en ausencia de toxicidad limitante de la dosis) tras 2 etapas de consolidación con Lenalidomida (25 mg/día, en los días 1-21 de un ciclo de 28 días). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad o retiro del estudio. Se redujo la dosis o el tratamiento fue interrumpido o discontinuado temporalmente, según necesidad para controlar la toxicidad. Se aumentó la dosis a 15 mg una vez al día en 185 pacientes (60%).

La variable principal de eficacia fue la SLP definida desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que ocurriera primero; el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de SG. En total, se aleatorizaron 614 pacientes: 307 a Lenalidomida y 307 a placebo.

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del CIMD, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, los pacientes a los que se administraba placebo no cambiaron a tratamiento con Lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad. Se interrumpió el grupo de Lenalidomida, como medida proactiva de seguridad, tras observar un desequilibrio de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) (ver **ADVERTENCIAS**).

Los resultados de SLP cuando se rompió el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, (seguimiento de 31,4 meses) demostraron una reducción del 48% del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en favor de la Lenalidomida (HR =0,50; IC 95%: 0,39-0,64; p <0,001). La mediana de la SLP global fue de 40,1 meses (IC 95%: 35,7- 42,4) en el grupo de Lenalidomida frente a 22,8 meses (IC 95%: 20,7- 27,4) en el de placebo. El beneficio de SLP fue inferior en el subgrupo de pacientes con RC que en el de los que no lograron una RC.

Con un seguimiento más largo (mediana de 86,0 meses) el análisis actualizado de SLP continúa mostrando una ventaja de SLP para Lenalidomida en comparación con placebo: HR 0,53 (IC 95%: 0,44-0,64) con mediana de SLP de 46,3 meses.

La SLP actualizada seguimiento de 96,7 meses. La mediana del tiempo de sobrevida fue de 105,9 meses (IC 95% 88,8- NE) en el grupo de Lenalidomida frente a 88,1 meses (IC 95% 80,7- 108,4) en el grupo de placebo.

Los resultados del ensayo se presentan en la **Tabla 1**

Tabla 1: Sobrevida libre de progresión y sobrevida global en los GRUPOS 1 y 2 (población por ITT postTACM)

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Lenalidomida n= 231	Placebo n= 229	Lenalidomida n= 307	Placebo n= 307
SLP al romper el ciego				
Eventos SLP n (%)	46 (20)	98 (43)	103 (34)	160 (52)
Mediana en meses (IC 95%)	33,9 (NE-NE)	19 (16,2-25,6)	41,2 (38,3-NE)	23,0 (21,2-28,0)
HR (IC 95%)	0,38 (0,27-0,54)		0,50 (0,39-0,64)	
Log-rank Test valor p	<0,001		<0,001	
SLP en el análisis actualizado del 1 de marzo de 2015 (GRUPOS 1 y 2)				
Eventos SLP n (%)	97 (42)	116 (51)	191 (62)	248 (81)
Mediana en meses (IC 95%)	68,6 (52,8-NE)	22,5 (18,8-30,0)	46,3 (40,1-56,6)	23,8 (21,0-27,3)
HR (IC 95%)	0,38 (0,28, 0,50)		0,53 (0,44, 0,64)	
SG en el análisis actualizado del 1 de febrero de 2016 (GRUPOS 1 y 2)				
Eventos de SG n (%)	82 (35)	114 (50)	143 (47)	160 (52)
Mediana en meses (IC 95%)	111 (101,8-NE)	84,2 (71,0-102,7)	105,9 (88,8-NE)	88,1 (80,7-108,4)
HR (IC 95%)	0,59 (0,44-0,78)		0,90 (0,72-1,13)	

Fecha de apertura del ciego en los GRUPOS 1 y 2: 17 de diciembre de 2009 y 7 de julio de 2010, respectivamente.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

TACM= trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; HR= Hazard ratio; IC= intervalo de confianza; ITT= intención de tratar; NE= no estimable; SLP= sobrevida libre de progresión, SG= sobrevida global,

La SLP al momento de la apertura del ciego para el GRUPO 2 se basó en la evaluación realizada por un Comité de revisión independiente. Todos los demás análisis de SLP se basaron en la evaluación del investigador.

Nota: La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier, con un IC 95% sobre la mediana del tiempo total de SLP. La razón de riesgo se basa en un modelo de riesgos proporcionales estratificado por factores de estratificación que comparan las funciones de peligro asociadas con los grupos de tratamiento (Lenalidomida: placebo).

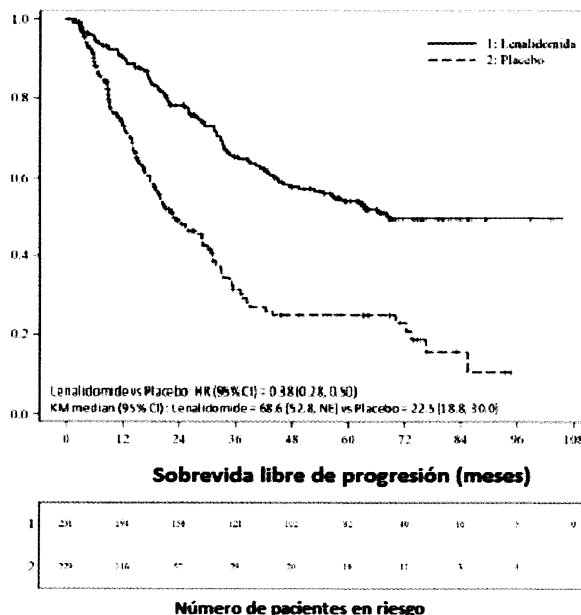
Las características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad fueron similares en los dos ensayos y reflejaron una población típica de MM después del TACM (ver Tabla 2).

Tabla 2: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad – Estudio 1-GRUPOS 1 y 2

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Lenalidomida n=231	Placebo n= 229	Lenalidomida n= 307	Placebo n= 307
Edad (años)				
Mediana	58	58	57,5	58,1
(Mín., máx.)	(29-71)	(39-71)	(22,7-68,3)	(32,3-67)
Sexo, n (%)				
Masculino	121 (52)	129 (56)	169 (55)	181 (59)
Femenino	110 (48)	100 (44)	138 (45)	126 (41)
Estadio ISS en el momento del diagnóstico, n (%)				
Etapa I o II	120 (52)	131 (57)	232 (76)	250 (81)
Etapa I	62 (27)	85 (37)	128 (42)	143 (47)
Etapa II	58 (25)	46 (20)	104 (34)	107 (35)
Etapa III	39 (17)	35 (15)	66 (21)	46 (15)
Ausente	72 (31)	63 (28)	9 (3)	11 (4)
CrCl en posTACM, n (%)				
<50 ml/min	23 (10)	16 (7)	10 (3)	9 (3)
≥50 ml/min	201 (87)	204 (89)	178 (58)	200 (65)
Ausente	7 (3)	9 (4)	119 (39)	98 (32)

Fecha de corte de datos= 1 de marzo de 2015.

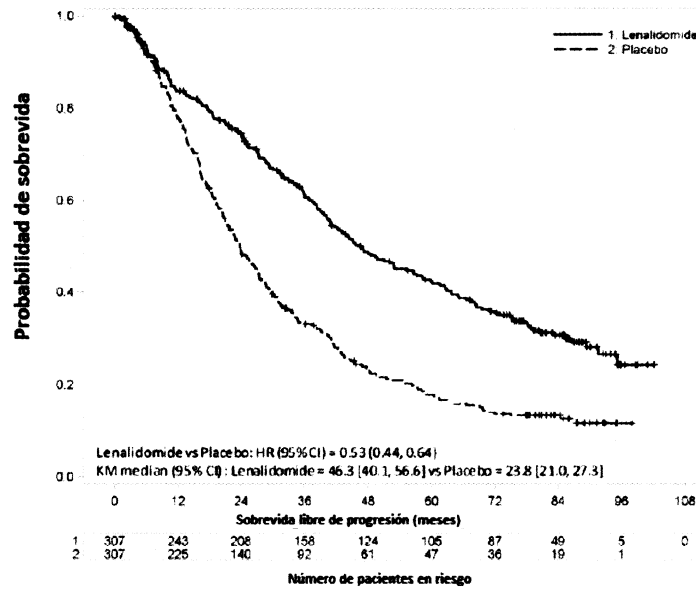
Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLP desde la aleatorización (población ITT postTACM) en el GRUPO 1 entre Lenalidomida y placebo (Fecha de corte actualizada: 1 de marzo de 2015)



Eventos SLP: Lenalidomida= 97/231 (42%) Placebo= 116/229 (51%)

ITT= intención de tratar; TACM= trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; CI= intervalo de confianza; HR= razón de riesgo (Hazard Ratio); KM= Kaplan-Meier; SLP= sobrevida libre de progresión; vs= versus.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de SLP desde la aleatorización (población ITT postTACM) en el GRUPO 2 entre Lenalidomida y placebo (Fecha de corte actualizada: 1 de marzo de 2015)



Eventos SLP: Lenalidomida= 191/307 (62%) Placebo= 248/307 (81%)

ITT= intención de tratar; TACM= trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; CI= intervalo de confianza; HR= razón de riesgo (*Hazard Ratio*); KM= Kaplan-Meier; SLP= sobrevivida libre de progresión; vs= versus.

Lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes que no son candidatos para TACM

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado, Fase III, multicéntrico de 3 grupos (Estudio 2), de 1623 pacientes, para comparar la eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes ≥ 65 años o, < 65 años que no fueran candidatos para recibir un TACM por su negativa a someterse a dicho trasplante, o por razones de costo u otro tipo que no estuviera disponible para el paciente. El estudio comparó Lenalidomida y dexametasona (Ld) administradas durante 2 períodos de tiempo diferente (es decir hasta la progresión de la enfermedad [grupo Ld] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Ld18]) frente a melfalán, prednisona y talidomida (MPT) por un máximo de 12 ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes se estratificaron en la aleatorización según la edad (≤ 75 años frente a > 75 años), el estadio (I y II frente a III de ISS [*International Staging System*]), y el país.

Los pacientes de los grupos Ld y Ld 18 recibieron Lenalidomida 25 mg una vez al día los días 1 a 21 de ciclos de 28 días conforme al grupo del protocolo. La dexametasona se administró en dosis de 40 mg una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes > 75 años, la dosis inicial de dexametasona fue de 20 mg por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis inicial y los regímenes de Ld y Ld18 se ajustaron según la edad y la función renal. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, aspirina a dosis baja, siendo la aspirina la más utilizada) durante el estudio.

La variable principal de eficacia fue la SLP. En total, 1623 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 535 aleatorizados a Ld, 541 a Ld18 y 547 a MPT. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad estaban bien equilibrados en los 3 grupos. En general, los sujetos tenían enfermedad en estadio avanzado: el 41 % estaba en el estadio III del ISS, 59% estadio I/II del ISS y el 9 % tenía insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), 23% insuficiencia renal moderada (CLcr > 30 a 50 ml/min) y 44% insuficiencia renal leve (CLcr > 50 a 80 ml/min). Con respecto al estado de rendimiento de ECOG, 29% eran grado 0, 49% grado 1, 21 % grado 2 y 0,4% \geq grado 3. La mediana de la edad fue de 73 años en los 3 grupos con el 35% del total de pacientes > 75 años.

El criterio principal de eficacia del estudio fue la SLP desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad determinada por el CIMD, en base a los criterios del Grupo de trabajo internacional sobre Mieloma (IMWG -*International Myeloma Working Group*-) o muerte, lo que ocurriera primero. Para todos los criterios de eficacia, la comparación primaria fue entre los grupos Ld y MPT. Los resultados de eficacia

se resumen en la **Tabla 3**. La SLP fue significativamente mayor con Ld comparada con MPT: HR 0,72 (IC 95%: 0,61-0,85, p <0,0001). Un porcentaje menor de pacientes en el grupo Ld en comparación con el grupo MPT tuvo eventos de SLP (52% frente a 61%, respectivamente). La mejora en el tiempo medio de SLP en el grupo Ld en comparación con el grupo MPT fue 4,3 meses. La tasa de respuesta del Mieloma fue mayor con Ld en comparación con MPT (75,1% frente a 62,3%); con una RC en 15,1% de pacientes del grupo Ld frente a 9,3% en el grupo MPT. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue 1,8 meses en el grupo Ld frente a 2,8 meses en el grupo de MPT.

La mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 45,5 meses, con 697 casos fatales, que representan el 78% de los eventos preespecificados (697/896 de los eventos finales de la SG). El HR observado para la SG fue 0,75 para Ld frente a MPT (IC 95%= 0,62-0,90)

Tabla 3: Resumen de resultados de eficacia

	Ld (N = 535)	Ld18 (N = 541)	MPT (N = 547)
SLP- CIMD (meses)^a			
Número de eventos de SLP	278 (52)	348 (64,3)	334 (61,1)
Mediana ^a de tiempo de SLP, meses (IC 95%) ^b	25,5 (20,7- 29,4)	20,7 (19,4- 22,0)	21,2 (19,3- 23,2)
HR (IC 95%) ^c ; valor de p ^d			
Ld frente a MPT	0,72 (0,61-0,85); < 0,0001		
Ld frente a Ld18	0,70 (0,60- 0,82)		
Ld18 frente a MPT	1,03 (0,89- 1,20)		
SG - CIMD (meses)^b			
Número de eventos de SG	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
Mediana ^a de tiempo de SG, meses (IC 95%) ^b	58,9 (56,0- NE) ^f	56,7 (50,1- NE)	48,5 (44,2- 52,0)
HR (IC 95%) ^c			
Ld frente a MPT	0,75 (0,62- 0,90)		
Ld frente a Ld18	0,91 (0,75- 1,09)		
Ld18 frente a MPT	0,83 (0,69- 0,99)		
Respuesta del mieloma^e, n (%)^g			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPMB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta global: RC, RPMB, RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

IC= intervalo de confianza; RC= respuesta completa; d= dexametasona a dosis bajas; HR= Hazard Ratio; CIMD= Comité independiente de monitoreo de datos; M= melfalán; NE= no estimable; SG= sobrevida global; P= prednisona; SLP= sobrevida libre de progresión; RP= respuesta parcial; L= lenalidomida; Ld= Ld administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Ld18 = Ld administradas durante ≥18 ciclos; T= talidomida; RPMB = respuesta parcial muy buena.

a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

b El IC 95% sobre la mediana.

c Basada en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas a los grupos de tratamiento indicados.

d El valor p se basa en la prueba de rangos logarítmicos no estratificada de las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier entre los grupos de tratamiento indicados.

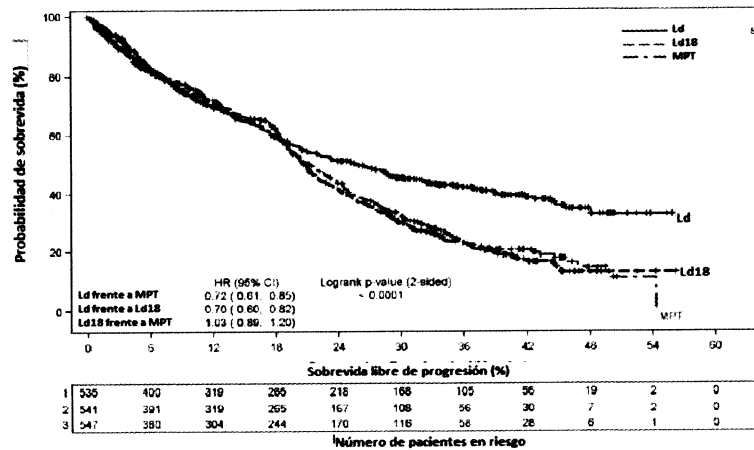
e Mejor evaluación de la respuesta adjudicada durante la fase de tratamiento del estudio.

f Incluyendo pacientes sin datos de evaluación de respuesta o cuya única evaluación fue "respuesta no evaluable".

g Fecha de corte de datos = 24 de mayo de 2013.

h Fecha de corte de datos = 3 de marzo de 2014.

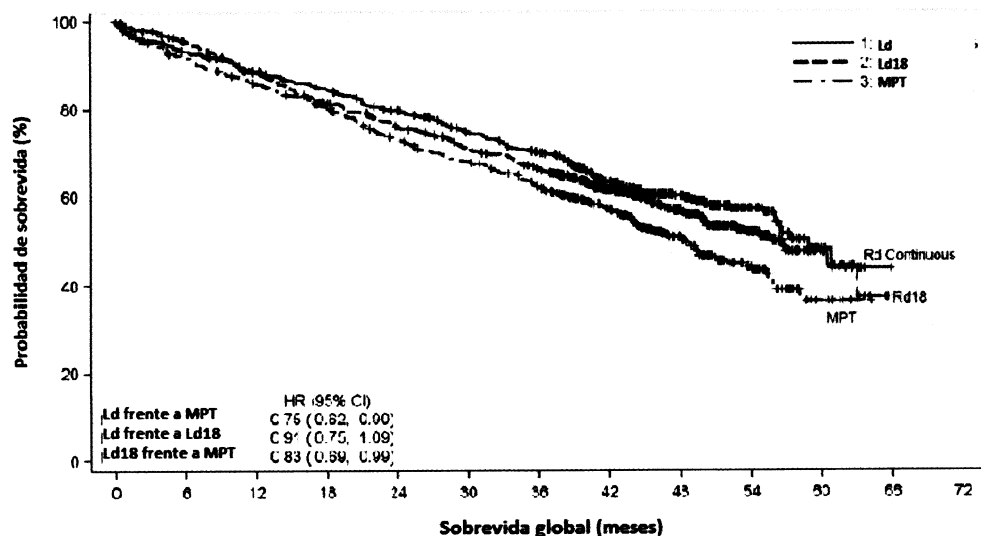
Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de SLP basadas en el CIMD (población ITT) entre los grupos Ld, Ld18 y MPT Fecha de corte de datos: 24 de mayo de 2013



Eventos SLP: Ld= 278/535 (52,0%) Ld18= 348/541 (64,3%) MPT= 334/547 (61,1%)

ITT=intención de tratar; CI=intervalo de confianza; d =dosis bajas de dexametasona; HR= *Hazard Ratio*); CIMD=Comité independiente de monitoreo de datos; M= melfalán; P= prednisona; L= Lenalidomida; Ld= Ld administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Ld18= Ld administradas durante ≥18 ciclos; T= talidomida.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de SG (población ITT) entre los grupos Ld, Ld18 y MPT
Fecha de corte de datos: 3 de marzo de 2014



1	535	488	457	433	403	366	337	246	156	74	13	0
2	541	505	465	425	394	362	329	238	146	72	18	0
3	547	484	448	418	375	347	310	230	130	58	10	0

Número de pacientes en riesgo

Eventos SG: Ld= 208/535 (38,9%) Ld18= 228/541 (42,1%) MPT= 261/547 (47,7%)

ITT= intención de tratar; CI= intervalo de confianza; d= dosis bajas de dexametasona; HR= *Hazard Ratio*; M= melfalán; P= prednisona; L= Lenalidomida; Ld= Ld administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Ld18= Ld administradas durante ≥18 ciclos; T= talidomida.

Mieloma Múltiple con al menos un tratamiento previo

Dos estudios Fase III (Estudio 3 y Estudio 4) 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 MM que ya habían sido tratados anteriormente, con recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) ≥1000/mm³, recuentos de plaquetas ≥75000/mm³, creatinina sérica ≤2,5 mg/dl, aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) sérica ≤3 x límite superior normal (LSN) y bilirrubina sérica directa ≤2 mg/dl.

El 44,6 % de los 704 pacientes evaluados en los Estudios 3 y 4, así como un 45,6 % de los 353 tratados con Lenalidomida/dexametasona en estos mismos estudios, tenía ≥ 65 años.

En ambos estudios, los pacientes del grupo tratado con Lenalidomida/dexametasona (Ld) 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 (pd) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos estudios, 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. Se permitieron reducciones de dosis secuenciales a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios por toxicidad (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el tiempo a progresión (TaP) desde la aleatorización hasta la primera aparición de enfermedad progresiva. En el Estudio 3 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con Ld, y 176 en el tratado con pd. En el Estudio 4 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con Ld, y 175 en el tratado con pd.

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad eran comparables entre ambos grupos.

La **Tabla 4** resume las características basales del paciente y de la enfermedad en los dos estudios.

Tabla 4: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad – Estudios 3 y 4

	Estudio 3		Estudio 4	
	Ld n=177	pd n=176	Ld n=176	pd n=175
Características del paciente				
Edad (años)				
Mediana	64	62	63	64
(Mín., máx.)	36, 86	37, 85	33, 84	40, 82
Sexo				
Masculino	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
Femenino	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
Raza / Etnia				
Blanca	141 (80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
Otra	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
Rendimiento ECOG				
Estado 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
Características de la enfermedad				
Etapa de MM (Durie-Salmon)				
Etapa I	3%	3%	6%	5%
Etapa II	32%	31%	28%	33%
Etapa III	64%	66%	65%	63%
$\beta 2$ -microglobulina				
$\leq 2,5$ mg/l	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
$> 2,5$ mg/l	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Número de tratamientos previos				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
Tipos de tratamientos previos				
Trasplante de células madre	62%	61%	55%	54%
Talidomida	42%	46%	30%	38%
Dexametasona	81%	71%	66%	69%
Bortezomib	11%	11%	5%	4%
Melfalán	33%	31%	56%	52%
Doxorrubicina	55%	51%	56%	57%

Los análisis intermedios planificados a priori de ambos estudios demostraron la superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) del tratamiento con Ld frente al con pd para el TaP. Los

resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos estudios, a fin de permitir que los pacientes del grupo pd recibieran el tratamiento con la combinación Ld. Para ambos estudios, se analizaron los datos de sobrevida de seguimiento extendido con los entrecruzamientos. En el estudio 3, la mediana del tiempo de sobrevida fue 39,4 meses (IC 95%: 32,9-47,4) en el grupo Ld y 31,6 meses (IC 95%: 24,1-40,9) en el grupo pd, HR= 0,79 (IC 95%: 0,61-1,03). En el estudio 4, la mediana del tiempo de sobrevida fue 37,5 meses (IC 95%: 29,9-46,6) en el grupo Ld y 30,8 meses (IC 95%: 23,5-40,3) en el grupo pd, HR= 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).

Tabla 5. Resumen de los resultados de los Estudio 3 y Estudio 4

	ESTUDIO 3		ESTUDIO 4	
	Ld n=177	pd n= 176	Ld n= 176	pd n= 175
TaP				
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
Mediana en meses (IC 95%)	13,9 (9,5-18,5)	4,7 (3,7-4,9)	12,1 (9,5-NE)	4,7 (3,8-4,8)
HR (IC 95%)	0,285 (0,210-0,386)		0,324 (0,240-0,438)	
Log-rank Test valor p	<0,001		<0,001	
Respuesta				
RC n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
RP n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
RC+RP n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
Valor de p	<0,001		<0,001	
Odds ratio (IC 95%)	6,38 (3,95-10,32)		4,72 (2,98-7,49)	

Figura 5: Estimación de Kaplan-Meier del tiempo a progresión – Estudio 3

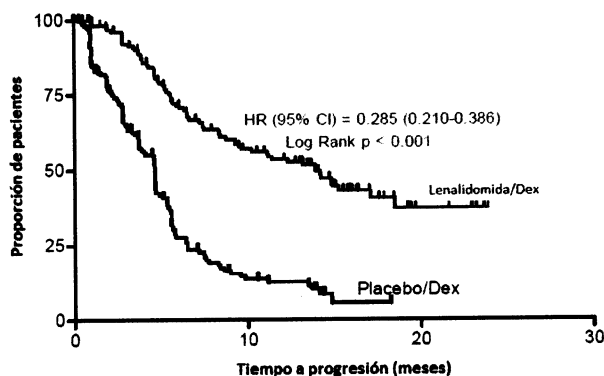
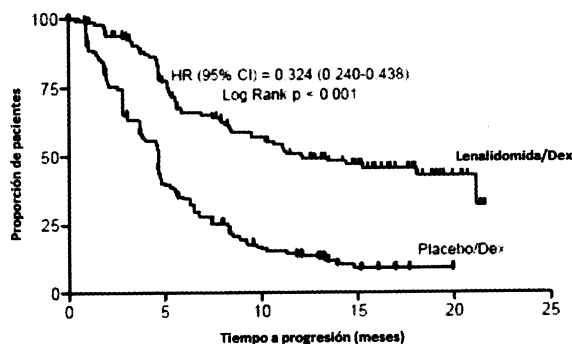


Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del tiempo a progresión - Estudio 4



Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

Se evaluó la eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes con anemia dependiente de transfusión en SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con una anomalía citogenética 5q (q31-33) en aislamiento o con anomalías citogenéticas adicionales, en un estudio abierto, de grupo único, multicéntrico, a una dosis de 10

mg una vez al día o 10 mg una vez al día durante 21 días cada 28 días (Estudio 5). El estudio principal no fue diseñado ni desarrollado para comparar prospectivamente la eficacia de los 2 regímenes de dosificación. Se permitieron reducciones de dosis secuenciales por toxicidad a 5 mg al día y 5 mg cada dos días, así como retrasos en la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

El estudio incluyó a 148 pacientes con anemia dependiente de transfusión. La dependencia transfusional fue definida como la demanda ≥ 2 unidades de glóbulos rojos dentro de las 8 semanas previas al tratamiento. El estudio incluyó pacientes con RAN $\geq 500/\text{mm}^3$, recuentos de plaquetas $\geq 50000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dl, AST o ALT sérica ≤ 3 x LSN, y bilirrubina directa sérica ≤ 2 mg/dl. Se permitió la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en aquellos pacientes que desarrollaron neutropenia o fiebre en asociación con neutropenia. Las características demográficas basales y las relacionadas con la enfermedad se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad en el estudio en SMD

	n =148
Edad (años)	
Mediana	71
(Mín., máx.)	(37, 95)
Sexo, n (%)	
Masculino	51 (34,5)
Femenino	97 (65,5)
Raza, n (%)	
Blanca	143 (96,6)
Otra	5 (3,4)
Duración de SMD (años)	
Media	2,5
(Mín., máx.)	(0,1-20,7)
Anomalía citogenética 5q (q31-33), n (%)	
Si	148 (100)
Otras anomalías citogenéticas	37 (25,2)
Puntaje IPSS ^a , n (%)	
Bajo (0)	55 (37,2)
Intermedio-1 (0,5-1,0)	65 (43,9)
Intermedio-2 (1,5-2,0)	6 (4,1)
Alto ($\geq 2,5$)	2 (1,4)
Ausente	20 (13,5)
Clasificación FAB ^b de la revisión central, n (%)	
RA	77 (52)
RARS	16 (10,8)
RAEB	30 (20,3)
CMML	3 (2)

^a Categorías de riesgo IPSS: baja (puntaje combinado= 0), intermedio-1 (puntaje combinado= 0,5 a 1), intermedio-2 (puntaje combinado= 1,5 a 2,0), alto (puntaje combinado $\geq 2,5$), puntaje combinado= (puntaje de blastos medulares + puntaje de cariotipo + puntaje de citopenia).

^b Clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) de SMD.

La frecuencia de independencia transfusional fue evaluada utilizando los criterios modificados de respuesta del Grupo de trabajo internacional (IWG) para SMD. La independencia transfusional fue definida como la ausencia de transfusión durante cualquier período consecutivo de 56 días (8 semanas) durante el tratamiento.

Se observó independencia transfusional en 99/148 (67%) pacientes (IC 95%: 59-74). La mediana de tiempo desde la fecha en que se determinó por primera vez la independencia transfusional (es decir, el último día del período de 56 días sin transfusión) hasta la fecha en que se recibió una transfusión adicional después del período de 56 días sin transfusión entre los 99 pacientes que respondieron al tratamiento fue 44 semanas (rango: 0 a >67 semanas). El 90% de los pacientes lograron el beneficio transfusional al completar 3 meses en el estudio.

Las tasas de independencia transfusional no se vieron afectadas por la edad o el sexo.

En 118 (79,7%) de los 148 pacientes se redujo o interrumpió al menos una vez la dosis de Lenalidomida debido a una reacción adversa, la mediana del tiempo hasta la primera reducción o interrupción de la dosis

fue 21 días (media: 35,1 días; rango: 2-253 días), y la duración media de la primera interrupción de dosis fue 22 días (media: 28,5 días; rango: 2-265 días). Fue necesaria una segunda reducción o interrupción de la dosis debido a reacciones adversas en 50 (33,8%) de los 148 pacientes. El intervalo medio entre la primera y la segunda reducción o interrupción de la dosis fue 51 días (media: 59,7 días; rango: 15-205 días) y la duración media de la segunda interrupción de la dosis fue 21 días (media: 26 días; rango: 2-148 días).

Linfoma de Células del Manto

Se evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida en pacientes con LCM en un estudio Fase II, multicéntrico, aleatorizado y abierto frente a un solo medicamento a elección del investigador en pacientes que habían recaído o eran refractarios a bortezomib o un régimen con bortezomib-(Estudio 6). Los pacientes debían tener enfermedad refractaria documentada (ninguna respuesta parcial o mejor durante el tratamiento con bortezomib o un régimen que contenga bortezomib), o enfermedad recidivante (definida como progresión dentro de un año después del tratamiento con bortezomib o un régimen que contenga bortezomib). Al momento del enrolamiento, los pacientes debían tener RAN $\geq 1500/\text{mm}^3$, recuentos de plaquetas $\geq 60.000/\text{mm}^3$, AST o ALT sérica $\leq 3 \times \text{LSN}$ a menos que hubiera evidencia documentada de lesión hepática por linfoma, bilirrubina total sérica $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, excepto en casos de síndrome de Gilbert o compromiso hepático documentado por linfoma, y Clcr $\geq 30 \text{ ml/min}$.

Participaron pacientes de al menos 18 años con LCM histológicamente documentado y con enfermedad medible mediante tomografía computada (TC). Los pacientes tenían que haber recibido un tratamiento previo adecuado con antraciclinas o mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximab y bortezomib, solos o en combinación.

En los pacientes con Clcr $\geq 60 \text{ ml/min}$, se administró Lenalidomida a una dosis de 25 mg por vía oral, una vez al día durante los primeros 21 días (día 1 a 21) de ciclos repetidos de 28 días hasta presentar progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del estudio. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr $\geq 30 \text{ ml/min}$ y $< 60 \text{ ml/min}$) recibieron una dosis inicial de Lenalidomida menor, 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema.

Las características demográficas basales fueron comparables entre el grupo de Lenalidomida y el control. La mediana de edad fue 67 años (43-83), 81% eran hombres, 96% caucásicos y la proporción hombre/mujer comparable. La **Tabla 7** resume las características basales relacionadas con la enfermedad y la terapia previa en el estudio de LCM.

Tabla 7: Características basales relacionadas con la enfermedad y la terapia previa en el estudio en LCM

	N= 134
Escala ECOG ^a , n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
Etapa avanzada de LCM, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
Puntaje MIPI alto o intermedio ^b , n (%)	90 (67)
Carga tumoral alta ^c , n (%)	77 (57)
Enfermedad voluminosa ^d , n (%)	44 (33)
Enfermedad extraganglionar, n (%)	101 (75)
Número de terapias previas n (%)	
Mediana (rango)	4 (2-10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
Número de pacientes que recibieron terapia previa conteniendo, n (%):	
Antraciclinas/mitoxantrona	133 (99)
Ciclofosfamida	133 (99)
Rituximab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)

Refractario a Bortezomib previo, n (%)	81 (60)
Refractario a la última terapia previa, n (%)	74 (55)
Trasplante autólogo previo de médula ósea o células madre, n (%)	39 (29)

^b MIPI = Índice de pronóstico internacional de LCM.

^c La alta carga tumoral es definida como al menos una lesión ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones ≥ 3 cm de diámetro.

^d La enfermedad voluminosa es definida como al menos una lesión ≥ 7 cm de mayor diámetro.

Los criterios de valoración de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR). La respuesta fue determinada en base a la revisión de las exploraciones radiográficas por CIMD según la versión modificada de los criterios de respuesta del grupo internacional sobre el linfoma (Cheson, 1999). La DR fue definida como el tiempo desde la respuesta inicial (al menos respuesta parcial [RP]) hasta progresión documentada de la enfermedad. Los resultados de eficacia del estudio de LCM se basaron en todos los pacientes evaluables que recibieron al menos una dosis de Lenalidomida y se presentan en la **Tabla 8**. El tiempo medio de respuesta fue 2,2 meses (rango: 1,8-13 meses).

Tabla 8: Resultados de respuesta eficacia en el estudio en LCM

Análisis de respuesta (n= 133)	N (%)	IC 95%
Tasa de respuesta global (TRG) (RC+ RCn + RC)	34 (26)	(18,4- 33,9)
Respuesta completa (CR + CRn)	9 (7)	(3,1- 12,5)
CR	1 (1)	
CRn	8 (6)	
Respuesta parcial (RP)	25 (19)	
Duración de la respuesta (meses)	Mediana	IC 95%
Duración de la respuesta global (RC + RCn + RP) (n = 34)	16,6	(7,7-26,7)

Linfoma Folicular y Linfoma de Zona Marginal

Se evaluó la eficacia de Lenalidomida en combinación con rituximab en pacientes con LF y LZM recidivantes o refractarios en los Estudios 7 y 8.

El Estudio 7 fue doble ciego, multicéntrico, en el cual los pacientes (n= 358) fueron aleatorizados 1: 1 para recibir Lenalidomida + rituximab o rituximab + placebo. Incluyó pacientes con diagnóstico de LF grado 1, 2 o 3a que habían recibido al menos una terapia sistémica previa, refractarios o con recaídas, no refractarios a rituximab, con al menos una lesión nodal o extranodal medible mediante TC o resonancia magnética (RM) y con una funcionalidad adecuada de la médula ósea, hígado y riñones. La aleatorización se realizó por LF frente a LZM, terapia previa con rituximab y tiempo transcurrido desde otra terapia. Los pacientes recibieron 20 mg de Lenalidomida al día por vía oral durante los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos o hasta toxicidad inaceptable. La dosis de rituximab fue 375 mg/m² semanal en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y en el día 1 de los ciclos 2 a 5. Todos los cálculos de dosis para rituximab se basaron en el área de superficie corporal del paciente (ASC), utilizando el peso real del paciente. Se permitieron ajustes de la dosis de Lenalidomida dependiendo de los resultados clínicos y analíticos. Un paciente con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 30 a < 60 ml/min) recibió una dosis inicial de Lenalidomida de 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema. Después de 2 ciclos, la dosis de Lenalidomida se podía aumentar a 15 mg una vez al día en los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días si el paciente toleraba el medicamento.

El Estudio 8 fue abierto, multicéntrico, en el cual los pacientes (n= 232) con LF, LZM o LCM recidivante o refractario recibieron 12 ciclos de inducción de Lenalidomida y rituximab. El estudio incluyó pacientes con diagnóstico de LF grado 1, 2, 3a, 3b (incluido transformado), LZM o LCM etapas I a IV que recibieron terapia previa, refractarios o con recaída después del último tratamiento, con al menos una lesión nodal o extranodal medible por TC o RM, y con una funcionalidad adecuada de la médula ósea, hígado y riñones. También se incluyeron pacientes refractarios a rituximab.

La información de los pacientes que recibieron al menos una dosis de terapia inicial en los primeros 12 ciclos de inducción (n= 222) fue incluida en la evaluación de la eficacia de Lenalidomida/rituximab en pacientes con LF y LZM recidivante o refractario. Los pacientes recibieron 20 mg de Lenalidomida al día por vía oral en los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o retiro del estudio. La dosis de rituximab fue 375 mg/m² semanalmente en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y en el día 1 de los ciclos 3, 5, 7, 9 y 11 hasta 12 ciclos de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini
Coordinadora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

terapia. Todos los cálculos de dosis de rituximab se basaron en la ASC del paciente y el peso real. Se permitieron ajustes de dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

Las características demográficas basales y las relacionadas con la enfermedad en los Estudios 7 y 8 se muestran en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Características demográficas basales y las relacionadas con la enfermedad en pacientes con LF y LZM en los Estudios 7 y 8

Parámetro	Estudio 7		Estudio 8
	Lenalidomida + rituximab (n= 178)	Rituximab + Placebo (grupo control) (n= 180)	Lenalidomida + rituximab (n= 222)
Edad (años)			
Mediana (máx., mín.)	64 (26, 86)	62 (35, 88)	65 (35, 91)
Distribución por edad, n (%)			
<65 años	96 (54)	107 (59)	103 (46)
≥65 años	82 (46)	73 (41)	119 (54)
Sexo, n (%)			
Hombre	75 (42)	97 (54)	122 (55)
Mujeres	103 (58)	83 (46)	100 (45)
Raza			
Blanca	118 (66)	115 (64)	206 (93)
Otras	54 (30)	64 (36)	14 (6)
No recopilada o informada	6 (3)	1 (0,6)	2 (1)
Área de superficie corporal (ASC, m ²)			
Mediana (máx., mín.)	1,8 (1,4, 3,1)	1,8 (1,3, 2,7)	2 (1,3, 2,6)
Enfermedad			
LF	147 (83)	148 (82)	177 (80)
LZM	31 (17)	32 (18)	45 (20)
Subtipo de LZM al momento del diagnóstico (investigador), n (%)			
MALT	14 (45)	16 (50)	10 (22)
Nodal	8 (26)	10 (31)	25 (56)
Esplénico	9 (29)	6 (19)	10 (22)
Etapas de LF al momento del diagnóstico (investigador), n (%)			
LF grado 1-2	125 (85)	123 (83)	149 (84)
LF grado 3a	22 (15)	25 (17)	28 (16)
Puntuación FLIPI al inicio (calculada), n (%)			No recopilada
Riesgo bajo (0,1)	52 (29)	67 (37)	
Riesgo intermedio (2)	55 (31)	58 (32)	
Riesgo alto (≥3)	69 (39)	54 (30)	
Ausente	2 (1)	1 (0,6)	
ECOG al momento basal, n (%)			
0	116 (65)	128 (71)	102 (46)
1	60 (34)	50 (28)	113 (51)
2	2 (1)	2 (1)	7 (3)
Carga ^a tumoral alta al momento basal, n (%)			
Si	97 (54)	86 (48)	148 (67)
No	81 (46)	94 (52)	74 (33)
Número de terapias sistémicas previas			
1	102 (57)	97 (54)	94 (42) ^b
> 1	76 (43)	83 (46)	128 (58)

Fecha de corte de datos: 22 de junio de 2018 (Estudio 7) y 1 de mayo de 2017 (Estudio 8).

^a Definido por los criterios GELF.

^b El paciente recibió 0 (n= 2) o 1 terapia sistémica previa.

ECOG= Grupo de Oncología Cooperativa del Este; FLIPI= índice pronóstico internacional de Linfoma Folicular

En el Estudio 7, el CIMD estableció la eficacia en la población por intención de tratar (ITT) basada en la SLP utilizando los criterios modificados de respuesta 2007 del Grupo de Trabajo Internacional. Los resultados de eficacia se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10: Resultados de eficacia en el Estudio 7 (población ITT con LF y LZM)

Parámetro	Lenalidomida + rituximab (n= 178)	Rituximab + placebo (n= 180)
SLP		
Pacientes con evento, n (%)	68 (38,2)	115 (63,9)
Muerte	6 (8,8)	2 (1,7)
Progresión de enfermedad	62 (91,2)	113 (98,3)
SLP, mediana ^a (IC 95%) (meses)	39,4 (22,9- NE)	14,1 (11,4-16,7)
HR ^b (IC 95%)	0,46 (0,34- 0,62)	
valor p ^c	<0,0001	
Respuesta objetiva (RC + RP), n (%) (IC 95%)^d	138 (77,5) (70,7- 83,4)	96 (53,3) (45,8- 60,8)

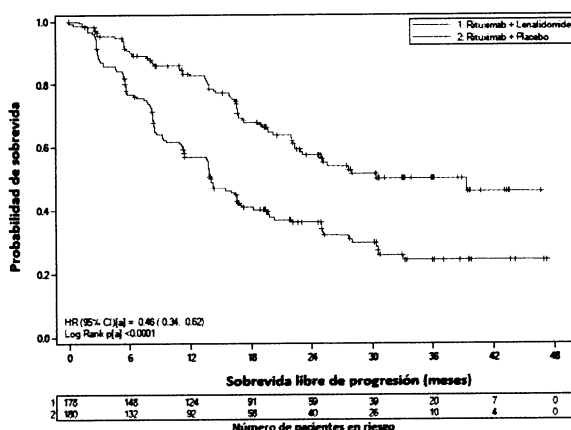
^a estimación mediante análisis de Kaplan-Meier.

^b La razón de riesgo y su IC se estimaron a partir del modelo de riesgo proporcional de Cox que se ajusta para la estratificación 3: terapia previa con rituximab (si, no), tiempo transcurrido desde la última terapia (≤2, >2 años) e histología de la enfermedad (LF, LZM).

^c valor p de la prueba de log-rank estratificada por 3 factores mencionados anteriormente: terapia previa con rituximab (si, no), tiempo transcurrido desde la última terapia (≤2, >2 años) e histología de la enfermedad (LF, LZM).

^d Intervalo de confianza exacto para la distribución binomial.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de SLP basada en IRC (población ITT) entre los grupos del Estudio 7



a = Los factores de estratificación incluyeron: terapia previa con rituximab (si/no), tiempo transcurrido desde la última terapia (≤2 años, >2 años) e histología de la enfermedad (LF o LZM). CI = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; SLP = sobrevida libre de progresión

Linfoma folicular

En el Estudio 7, la respuesta objetiva según evaluación del CIMD para pacientes con LF fue 80% (118/147) (IC 95%: 73-86) en el grupo de Lenalidomida + rituximab en comparación con 55% (82/148) (IC 95%: 47-64) en el grupo de control.

En el Estudio 8, la respuesta global según evaluación del investigador fue 59% (104/177) (IC 95%: 51-66) para pacientes con LF. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta con una mediana de tiempo de seguimiento de 7,9 meses (IC 95%: 4,6-9,2).

Linfoma de zona marginal

En el Estudio 7, la respuesta objetiva según evaluación del CIMD para pacientes con LZM fue 65% (20/31) (IC 95%: 45-81) el grupo de Lenalidomida + rituximab en comparación con 44% (14/32) (IC95%: 26- 62) en el grupo de control.

En el Estudio 8, la respuesta global según evaluación del investigador fue 51% (23/45) (IC 95%: 36-66) para pacientes con LZM. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta con una mediana de tiempo de seguimiento de 11,5 meses (IC 95%: 8,0-18,9).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Lenalidomida, en voluntarios sanos, es rápidamente absorbida luego de la administración oral en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Después de dosis únicas y múltiples de Lenalidomida en pacientes con MM o SMD, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron entre 0,5 y 6 horas después de la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la $C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) aumenta proporcionalmente con los aumentos de dosis. Las dosis múltiples no causan marcada acumulación de la droga.

La administración de una dosis única de 25 mg de Lenalidomida con una comida rica en grasas y en calorías en individuos sanos reduce el grado de absorción, con una disminución de aproximadamente el 20% en el AUC y del 50% en la $C_{máx}$. En los estudios principales de MM y SMD en donde se estableció la eficacia y seguridad de Lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por lo tanto, Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de Lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM.

Distribución

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de (¹⁴C)-Lenalidomida es baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con MM y del 29% en individuos sanos.

Lenalidomida está presente en el semen humano (<0,01% de la dosis) luego de la administración de 25 mg/día.

Metabolismo

Lenalidomida sufre un metabolismo limitado. El componente circulante predominante en humanos es Lenalidomida inalterada. Los dos metabolitos identificados, 5-hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida constituyen cada uno menos del 5% de los niveles en circulación.

Eliminación

La mayor parte de Lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al *clearance* total en pacientes con función renal normal fue del 90%, con un 4% de Lenalidomida eliminada en heces.

El metabolismo de Lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxilenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El *clearance* renal de Lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la vida media de Lenalidomida es de 3 horas en individuos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM, SMD o LCM.

Interacciones medicamentosas

Dexametasona

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg) no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dosis múltiples de Lenalidomida (25 mg una vez al día).

Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)

In vitro, Lenalidomida es un sustrato de la glicoproteína P (Gp-P), pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P quinidina (600 mg, 2 veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de Lenalidomida no altera la farmacocinética de temsirolimus.

Los estudios *in vitro* demostraron que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los transportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y los transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 u OCT2 en

humanos. Lenalidomida no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas CYP450 (p.ej., sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A). Además, Lenalidomida no inhibe la glucuronidación de la bilirrubina en microsomas hepáticos humanos con UGT1A1 genotipificado como UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*28/*28.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el Clcr en orina medido a lo largo de 24 horas y el Clcr estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Se le administró una dosis única de Lenalidomida 25 mg a 8 pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr: 50 a 79 ml/min calculado con Cockcroft-Gault), 9 con insuficiencia renal moderada (Clcr: 30 a 49 ml/min), 4 con insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min) y 6 con enfermedad renal en etapa terminal que requerían diálisis, y a 3 individuos sanos de edad similar con función renal normal (Clcr > 80 ml/min). Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el *clearance* total de Lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada, 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y 5 veces en pacientes con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de individuos con una función renal normal y con insuficiencia renal leve. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los individuos con un Clcr >50 ml/min a más de 9 horas en los individuos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La C_{máx} fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30% del medicamento del organismo. Se recomienda el ajuste de la dosis inicial de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal según el valor de Clcr (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes con insuficiencia hepática

Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a ≤1,5 x LSN o AST >LSN y muestran que la insuficiencia hepática leve no afecta el *clearance* de Lenalidomida (exposición en plasma). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes menores de 18 años.

Otros factores intrínsecos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que la edad (39 a 85 años), el peso corporal (33- 135 kg), el género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen un efecto clínicamente relevante en el *clearance* de Lenalidomida en pacientes adultos. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **LUNADIN®** debe ser supervisado por un médico con experiencia en Oncohematología.

Mieloma Múltiple

Mantenimiento con LUNADIN® en pacientes que se han sometido a un TACM

El mantenimiento con **LUNADIN®** se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el TACM en pacientes sin evidencia de progresión. **LUNADIN®** no se debe iniciar si el RAN es <1,0 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas es <75 x 10⁹/l.

Dosis recomendada

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

A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas (neutropenia o trombocitopenia) u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con **LUNADIN®**.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® , realizar semanalmente un hemograma completo. Reanudar el tratamiento con LUNADIN® al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día, de forma continuada en los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si a la dosis de 5 mg una vez al día, Con cada disminución posterior por debajo de $30000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® . No administrar dosis inferiores a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días. Reanudar el tratamiento con 5 mg de LUNADIN® una vez al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No administrar dosis inferiores a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<500/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® , realizar semanalmente un hemograma completo. Reanudar el tratamiento con LUNADIN® al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día, de forma continuada en los días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Con cada disminución posterior a $<500/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® . No administrar dosis inferiores a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días. Reanudar el tratamiento con 5 mg de LUNADIN® una vez al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No administrar dosis inferiores a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

LUNADIN® en terapia combinada

La dosis inicial recomendada de **LUNADIN®** es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis inicial de dexametasona se puede reducir en pacientes >75 años. El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes que no son candidatos para TACM deben continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En los pacientes que son candidatos a TACM, la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los 4 ciclos de una terapia que contiene **LUNADIN®**. A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas para controlar la neutropenia o trombocitopenia grado 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con **LUNADIN®**.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® , realizar semanalmente un hemograma completo. Reanudar el tratamiento con LUNADIN® a la dosis siguiente más baja.

Con cada disminución posterior a $<30000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® a la dosis siguiente más baja. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.
---	---

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Disminuyen a $<1000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® , realizar semanalmente un hemograma completo.
Vuelven a $\geq 1000/\text{mm}^3$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 25 mg o la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 1000/\text{mm}^3$ y se observan otras toxicidades	Reanudar el tratamiento con LUNADIN® a la dosis siguiente más baja. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.
Con cada disminución posterior a $<1000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 1000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® a la dosis siguiente más baja. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

El tratamiento con **LUNADIN®** no debe iniciarse si el RAN es $<500/\text{mm}^3$ y/o el recuento de plaquetas es $<25000/\text{mm}^3$.

Dosis recomendada

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

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El tratamiento continúa o se modifica dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

Los pacientes que reciban una dosis inicial de 10 mg y que presenten trombocitopenia deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Trombocitopenia

Si se desarrolla trombocitopenia dentro de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con 10 mg al día:

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Si el nivel basal es $\geq 100000/\text{mm}^3$	
Disminuyen a $< 50000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 50000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día
Si el nivel basal es $< 100000/\text{mm}^3$	
Disminuyen al 50% del valor basal Si el valor basal es $\geq 60000/\text{mm}^3$ y vuelven a $\geq 50000/\text{mm}^3$ Si el valor basal es $\geq 60000/\text{mm}^3$ y vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día

Si se desarrolla trombocitopenia después de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con 10 mg al día:

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30000/\text{mm}^3$ o $<50000/\text{mm}^3$ con transfusión de plaquetas Vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$ (sin falla hemostática)	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día

Los pacientes que presenten trombocitopenia con 5 mg al día deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Si se desarrolla trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg al día:

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30000/\text{mm}^3$ o $<50000/\text{mm}^3$ con transfusión de plaquetas	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN®

Vuelven a $\geq 30000/\text{mm}^3$ (sin falla hemostática)	Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 2,5 mg al día
--	---

Los pacientes que reciban una dosis inicial de 10 mg y que presenten neutropenia deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Neutropenia

Si se desarrolla neutropenia dentro de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con 10 mg al día:

Si el RAN basal es $\geq 1000/\text{mm}^3$	
Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 750/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 1000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día
Si el RAN basal es $< 1000/\text{mm}^3$	
Disminuyen a $< 500/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día

Si se desarrolla neutropenia después de las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento con 10 mg al día:

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 500/\text{mm}^3$ durante al menos 7 días o disminuyen a $< 5000/\text{mm}^3$ con fiebre asociada ($\geq 38,5^\circ\text{C}$) Vuelven a $\geq 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 5 mg al día

Los pacientes que presenten neutropenia con 5 mg al día deben ajustar su dosis de la siguiente manera:

Si se desarrolla neutropenia durante el tratamiento con 5 mg al día:

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 500/\text{mm}^3$ durante al menos 7 días o disminuyen a $< 500/\text{mm}^3$ con fiebre asociada ($\geq 38,5^\circ\text{C}$) Vuelven a $\geq 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 2,5 mg al día

Linfoma de Células del Manto (LCM)

Dosis recomendada

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

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El tratamiento continúa, se modifica o se suspende dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas para controlar la neutropenia o trombocitopenia grado 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con **LUNADIN®**.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 50000/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 50000/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Reanudar el tratamiento con LUNADIN® a 5 mg menos que la dosis previa. No administrar el tratamiento por debajo de 5 mg al día.

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 1000/\text{mm}^3$ durante al menos 7 días o disminuyen a $< 1000/\text{mm}^3$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) o disminuyen a $< 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 1000/\text{mm}^3$	Reanudar el tratamiento con LUNADIN® a 5 mg menos que la dosis previa. No administrar el tratamiento por debajo de 5 mg al día.

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

Linfoma Folicular (LF) o Linfoma de Zona Marginal (LZM)

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 20 mg de **LUNADIN®**, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días hasta 12 ciclos de tratamiento en combinación con rituximab (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA** para la posología específica de rituximab en el Estudio 7). Para ajustes de dosis debido a toxicidad con rituximab, consulte el prospecto de rituximab.

A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas para controlar la neutropenia o trombocitopenia grado 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con **LUNADIN®**.

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <50000/mm ³	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Si la dosis inicial fue de 20 mg al día, reanudar LUNADIN® a 5 mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiento por debajo de 5 mg al día. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar LUNADIN® a 5 mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiento por debajo de 2,5 mg al día.
Vuelven a ≥50000/mm ³	

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a <1000/mm ³ durante al menos 7 días o disminuyen a <1000/mm ³ con fiebre asociada (temperatura corporal ≥38,5°C) o disminuyen a <500/mm ³	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Si la dosis inicial fue de 20 mg al día, reanudar LUNADIN® a 5 mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiento por debajo de 5 mg al día. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar LUNADIN® a 5 mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiento por debajo de 2,5 mg al día.
Vuelven a ≥1000/mm ³	

- **Reacción de exacerbación tumoral**

Se puede continuar el tratamiento con **LUNADIN®** en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento, en función del criterio médico. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral grado 3 o 4, suspender el tratamiento con **LUNADIN®** hasta que la reacción de exacerbación tumoral remita a grado ≤1 y los pacientes puedan recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral grado 1 y 2 (ver **PRECAUCIONES**).

Modificaciones de dosis para reacciones adversas no hematológicas

Todas las indicaciones

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

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con **LUNADIN®** en caso de exantema cutáneo grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con **LUNADIN®** en caso de angioedema, anafilaxia exantema grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, ampollas o cualquier otra reacción dermatológica grave o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorear la función renal.

- **Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente: pacientes que no son candidatos para trasplante**
Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con MM de diagnóstico reciente de ≥ 75 años (ver **ADVERTENCIAS**).
En los pacientes > 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.
No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes > 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.
En los pacientes con MM de nuevo diagnóstico ≥ 75 años tratados con Lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.
El tratamiento combinado con Lenalidomida se toleró peor en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico > 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes < 75 años.
- **Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo**
El porcentaje de pacientes con MM ≥ 65 años no fue significativamente diferente entre los grupos de Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.
- **Síndromes mielodisplásicos**
En el caso de los pacientes con SMD tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los individuos de 65 años y los de menor edad.
- **Linfoma de células del manto**
En el caso de los pacientes con LCM tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia global en cuanto a la seguridad y eficacia entre los ≥ 65 años en comparación con los menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal en estadios más avanzados pueden tolerar peor el tratamiento (ver **PRECAUCIONES**). Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y monitorear la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y MM, SMD o LCM no es necesario realizar ajustes de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes (Tabla 11) de la dosis al inicio y durante el tratamiento.

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

Tabla 11. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Mieloma Múltiple (terapia combinada)

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe ser administrada tras la diálisis.

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

Síndromes Mielodisplásicos y terapia de mantenimiento después de TACM en MM

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 ≤CLcr <60 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)		2,5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe ser administrada tras la diálisis.

Linfoma de Células del Manto

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤CLcr <60 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)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

Linfoma Folicular y Linfoma de Zona Marginal (terapia combinada)

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada (30 ≤CLcr <60 ml/min)	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe ser administrada tras la diálisis.

¹ La dosis puede aumentar a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente tolera bien.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Modo de administración

Vía oral

Las cápsulas de **LUNADIN®** deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no se deben abrir, romper ni masticar. Las cápsulas se deben tomar enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

En caso de olvidar tomar la dosis, si han transcurrido menos de 12 horas, tomarla inmediatamente. Si han transcurrido más de 12 horas, no debe tomarla y debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

CONTRAINDICACIONES

Lenalidomida está contraindicada en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas.

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron Lenalidomida durante el embarazo. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico en humanos.

- Mujeres en edad fértil, si no cumplen con el Programa de Prevención de Embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa (p. ej., angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Riesgo potencial de defectos de nacimiento

No utilizar Lenalidomida durante el embarazo. Lenalidomida, un análogo de talidomida, provocó anomalías en las extremidades en un estudio del desarrollo en monos. Talidomida es una sustancia teratogénica que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales en humanos. Si Lenalidomida se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos o la muerte del bebé nonato. Las mujeres en edad reproductiva deben ser advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Lenalidomida. Se deben obtener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar dos métodos anticonceptivos o abstenerse, en forma continua, de contacto sexual heterosexual durante el tratamiento con Lenalidomida y cuatro semanas después. Los pacientes varones deberán utilizar preservativo. En caso de embarazo durante el tratamiento, se deberá discontinuar la droga inmediatamente.

Advertencia sobre el embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver **PRECAUCIONES**). Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico en humanos.

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. El 80% de los pacientes con SMD con deleción del 5q requirieron una reducción/retraso de la dosis durante el estudio principal. El 34% de los pacientes requirieron una segunda reducción/retraso de la dosis. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio. Los pacientes en tratamiento de SMD con deleción del 5q deben realizarse hemogramas completos semanales durante las primeras 8 semanas de tratamiento y por lo menos una vez al mes de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar interrupción y/o reducción de la dosis. Los pacientes pueden necesitar el uso de productos hematológicos de soporte y/o factores de crecimiento (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

Tromboembolia venosa y arterial

Lenalidomida demostró un incremento significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), así como riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con MM tratados con Lenalidomida y dexametasona. Se aconseja que los pacientes y médicos estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolia. Se debe indicar a los pacientes que busquen asistencia médica inmediata si presentan síntomas como falta de aire, dolor de pecho, o hinchazón de brazos o piernas. La decisión de adoptar medidas profilácticas debe tomarse después de una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

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

Toxicidad embrionofetal

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

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

Criterios para definir a las mujeres sin capacidad de gestar

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

- Edad > 50 años y amenorrea fisiológica por más de 1 año.*
- Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un especialista en ginecología.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

(*La amenorrea causada por terapia contra el cáncer o durante la lactancia no descarta posibilidad de gestación).

Asesoramiento

Para mujeres con capacidad de gestar, Lenalidomida está contraindicada a menos que cumpla todas las siguientes condiciones:

- Entiende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Entiende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, 4 semanas antes, durante, interrupciones de la dosis y 4 semanas después de finalizado de tratamiento.
- Incluso si una mujer en edad fértil presenta amenorrea, deberá seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.
- Debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces.
- Debe estar informada y entender las consecuencias potenciales del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe un riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad y acepta realizar las pruebas de embarazo cada cuatro semanas, excepto en el caso de ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Reconoce que ella comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de Lenalidomida.

El médico que prescribe Lenalidomida debe comprobar que en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:

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

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

- Comprender el riesgo teratogénico esperado relacionado con actividad sexual con una mujer embarazada o en edad fértil.
- Entender la necesidad del uso de preservativo a lo largo del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 4 semanas después de la discontinuación si mantienen actividad sexual con una mujer embarazada o en edad fértil que no utilice un anticonceptivo eficaz, incluso cuando el varón se haya sometido a una vasectomía.
- Comprender que si su pareja queda embarazada mientras él toma Lenalidomida o poco después de haber dejado de tomarla, debe informar inmediatamente a su médico y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.
- No deben donar semen.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces diferentes, incluyendo al menos uno altamente eficaz, desde 4 semanas antes, durante y hasta 4 semanas después de la terapia con Lenalidomida, incluso en caso de interrupción de dosis, a menos que se comprometan a la abstinencia absoluta y continúa confirmada en base mensual. Si no dispone de métodos anticonceptivos eficaces, la

paciente deberá remitirse a un médico adecuadamente entrenado para asesoramiento en anticoncepción, a fin de que pueda iniciar este tipo de métodos anticonceptivos.

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

- Implante
- Sistema intrauterino de liberación de Levonorgestrel (SIL)
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona.
- Ligadura de trompas.
- Actividad sexual únicamente con una pareja masculina vasectomizada. La vasectomía deberá ser confirmada por dos análisis de semen negativos.
- Píldoras inhibitoras de la ovulación conteniendo sólo progestágenos (es decir, desogestrel), inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales.

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

La anticoncepción confiable está indicada incluso cuando existen antecedentes de infertilidad, a menos que se deba a una histerectomía.

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

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

Los dispositivos intrauterinos liberadores de cobre por lo general no se recomiendan debido a los riesgos potenciales de infección en el momento de la inserción y la pérdida de sangre menstrual, que puede comprometer a pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

Pruebas de embarazo

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

Antes de iniciar el tratamiento: Deben efectuarse dos pruebas de embarazo. La primera prueba se debe realizar dentro de los 10 a 14 días y la segunda dentro de las 24 horas previas a la prescripción del tratamiento, siempre que la paciente haya estado usando métodos anticonceptivos eficaces durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con Lenalidomida.

Seguimiento y finalización del tratamiento: Durante el tratamiento, se debe repetir una prueba de embarazo bajo supervisión médica semanalmente durante el primer mes, luego cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos irregulares, y 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. En caso de que la paciente no tenga un período menstrual, o si presenta alguna anormalidad en la prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, deberá realizarse una prueba de embarazo.

En caso de embarazo, se debe discontinuar el tratamiento de inmediato, informar a Laboratorio TUTEUR y a la ANMAT, y derivar al paciente a un especialista en toxicidad reproductiva.

Instrucción a pacientes

El médico deberá brindar información completa sobre el riesgo teratogénico esperado y las medidas de prevención de embarazo estrictas que se especifica en el Programa de Prevención de Embarazo, a las mujeres con capacidad de gestar y, a los pacientes masculinos.

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con Lenalidomida y dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Toxicidad hematológica: Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en aquellos tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan inducir hemorragia (ver **REACCIONES ADVERSAS**, Trastornos hemorrágicos). Se debe monitorear a los pacientes con neutropenia en busca de signos de infección.

La administración concomitante de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

En pacientes que toman Lenalidomida en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento para MM se debe realizar un hemograma cada 7 días durante los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días a partir de entonces. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En los estudios de terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en 59% de los pacientes tratados con Lenalidomida y trombocitopenia grado 3 o 4 en 38% de los pacientes tratados con Lenalidomida.

En pacientes que toman Lenalidomida para SMD se debe realizar un hemograma semanal durante las primeras 8 semanas y al menos mensualmente a partir de entonces. Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en 80% de los pacientes incluidos en el estudio de SMD. En 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 42 días (rango: 14-411 días), y hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango: 2-170 días). En 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 28 días (rango: 8-290 días) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango: 5-224 días).

En pacientes que toman Lenalidomida para LCM se debe realizar un hemograma semanal durante el primer ciclo, cada 2 semanas durante los ciclos 2-4, y mensualmente a partir de entonces. Los pacientes pueden requerir interrupción y/o reducción de dosis. En el estudio de LCM, se notificó neutropenia grado 3 o 4 en 43% de los pacientes; y trombocitopenia grado 3 o 4 en 28%.

En pacientes que toman Lenalidomida para LF o LZM se debe realizar un hemograma semanal durante las primeras 3 semanas del ciclo 1, cada 2 semanas durante los ciclos 2-4, y mensualmente a partir de entonces. Los pacientes pueden requerir interrupción y/o reducción de la dosis. En los estudios 7 y 8, se notificó neutropenia grado 3 o 4 en 50% y 33%, respectivamente, de pacientes en los grupos Lenalidomida/rituximab. Se notificó trombocitopenia grado 3 o 4 en 2% y 8%, respectivamente, de pacientes en los grupos Lenalidomida/rituximab.

Tromboembolismo venoso y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (TVP y EP) y arteriales (infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) aumentan en los pacientes tratados con Lenalidomida.

En los pacientes con MM, la combinación de Lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venosos (TVP y EP) y se observó en menor medida con Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Se produjo un riesgo significativamente mayor de TVP (7,4%) y de EP (3,7%) en pacientes con MM después de al menos una terapia previa tratados con Lenalidomida y dexametasona en comparación con los del

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A. - 2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

grupo placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en estudios clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes.

En el estudio de MMDR en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se reportó a la TVP como una reacción adversa seria en los grupos Ld, Ld18 y MPT (3,6%, 2,0% y 1,7%, respectivamente). La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre los grupos Ld, Ld18 y MPT (3,8%, 2,8% y 3,7%, respectivamente).

En pacientes con MM, SMD y con LCM, el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente TVP y EP) que en los pacientes con MM tratados con Lenalidomida en terapia combinada (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS**).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular (ACV) (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de al menos una terapia previa con Lenalidomida y dexametasona en comparación con los pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en estudios clínicos. En el estudio de MMRD, el infarto de miocardio (incluido el agudo) se informó como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%) en los grupos Ld, Ld18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de las reacciones adversas serias de ACV fueron similares entre los grupos Ld, Ld18 y MPT (0,8%, 0,6% y 0,6%, respectivamente).

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 (p. ej., tabaquismo, hipertensión arterial 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 MM tratados con Lenalidomida y dexametasona, se deben emplear 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 superior a 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 inmediata si presentan falta de aire, dolor torácico, o edema de las extremidades, sobre todo si el edema es asimétrico. 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 se deberá tomar después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

En estudios clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, se produjeron eventos trombóticos globales del 21,5% (trombosis y eventos estandarizados MedDRA Query) en pacientes con MM refractario y recidivante que fueron tratados con Lenalidomida y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio de MMRD en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia general de eventos trombóticos fue de 17,4% en pacientes en los grupos combinados Ld y Ld18, y de 11,6% en el grupo MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 4,3 meses en los grupos combinados Ld y Ld18.

En pacientes con LZ o LZM, la incidencia de tromboembolismo venoso (incluyendo TVP y EP) en el Estudio 7, fue del 3,4% en el grupo Lenalidomida/rituximab y de tromboembolismo arterial (incluyendo infarto de miocardio) fue del 0,6% en el grupo Lenalidomida/rituximab.

Mayor mortalidad en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

En un estudio clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC, el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia aumentó el riesgo de muerte en comparación con clorambucilo en monoterapia. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en el grupo de Lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en el grupo de clorambucilo, y la HR para la SG fue 1,92 (IC 95%: 1,08-3,41) consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El estudio fue interrumpido por seguridad en julio de 2013.

Las reacciones cardiovasculares adversas serias, incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Lenalidomida. El tratamiento con Lenalidomida no está indicado y no se recomienda para LLC por fuera de estudios clínicos controlados.

Segundas neoplasias malignas primarias

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

En los estudios clínicos de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 5,3 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de leucemia mieloide aguda [LMA], SMD) en pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con melfalán, en comparación con melfalán (1,3 veces).

La frecuencia de los casos de LMA y SMD en pacientes con MMDR tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona sin melfalán fue 0,4%.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y TACM. En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con Lenalidomida después de dosis altas de melfalán por vía intravenosa y TACM, ocurrieron SNMP hematológicas en 7,5% de los pacientes en comparación con el 3,3% de los tratados con placebo. La incidencia de SNMP de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular) fue 14,9% en comparación con 8,8% en pacientes que recibieron placebo con una mediana de seguimiento de 91,5 meses. La SNMP de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular, ocurrió en 3,9% de los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con Lenalidomida en comparación con 2,6% en el grupo placebo. 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 LMA en SMD de riesgo bajo e intermedio-1

- **Cariotipo**

Algunas variables basales como una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en pacientes dependientes de transfusiones que presentan una anomalía de deleción (5q). En un análisis combinado de dos estudios clínicos de Lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1, aquellos 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 deleción (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética adicional.

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

- **Estado de TP53**

La mutación TP53, presente en el 20-25 % de los pacientes con SMD de riesgo bajo con deleción 5q, está asociada con un mayor riesgo de progresión a LMA. En un análisis retrospectivo de un estudio clínico de Lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1, 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**).

Progresión a otras neoplasias malignas en el Linfoma de Células del Manto

En el LCM, la LMA, las neoplasias malignas de células B y el cáncer de piel no melanoma (CPNM) son posibles riesgos.

En pacientes con MM recidivante o refractario tratados con Lenalidomida y dexametasona, la incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos (incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular) fue de 2,3% frente a 0,6% en el grupo de dexametasona como agente único. La SNMP de

cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular, ocurrió en 3,1% de los pacientes que recibieron Lenalidomida y dexametasona en comparación con 0,6% en el grupo de dexametasona sola.

Los pacientes tratados con Lenalidomida hasta progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de SNMP invasiva que los pacientes tratados en los grupos de Lenalidomida de duración fija.

En pacientes con LF o LZML tratados con Lenalidomida/rituximab en el Estudio 7, se observaron SNMP hematológicas y de tumores sólidos, especialmente LMA. En este estudio, ocurrió LMA como SNMP hematológica en 0,6% de los pacientes tratados con Lenalidomida/rituximab. La incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue de 1,7% en el grupo de Lenalidomida/rituximab con una mediana de seguimiento de 29,8 meses (rango: 0,5-51,3 meses).

Se debe monitorear a los pacientes por el desarrollo de SNMP. Al considerar el tratamiento con Lenalidomida, se debe evaluar el beneficio potencial de Lenalidomida, así como el riesgo de SNMP.

Mayor mortalidad en pacientes con MM tratados con pembrolizumab, un análogo de talidomida y dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de talidomida más dexametasona, una indicación para la que no está indicado el anticuerpo de bloqueo PD-1 o PD-L1, resultó en mayor mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo de bloqueo PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda por fuera de estudios clínicos controlados.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con Lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. En los estudios clínicos, el 15% de los pacientes presentaron hepatotoxicidad (de características hepatocelulares, colestásicas y mixtas); en 2% de los pacientes con MM y 1% con SMD ocurrieron eventos serios de hepatotoxicidad. Aunque no se conocen los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos, la enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y la administración concomitante de otros fármacos podrían ser factores de riesgo.

Se notificaron con frecuencia resultados alterados en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración.

Se recomienda monitorear la función hepática periódicamente, 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.

En caso de elevación de transaminasas se debe suspender el tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Pacientes con insuficiencia renal

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 reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos graves de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS con el uso de Lenalidomida. El DRESS se puede presentar con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis, las cuales pueden ser fatales. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones indicarles que busquen atención médica inmediata en caso de que aparezcan. El tratamiento debe ser discontinuado si se produce erupción cutánea grado 2-3 (exantema vesicular o exfoliante), o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no debería reanudarse tras la mejoría de estas reacciones.

Debe considerarse la interrupción o suspensión de la Lenalidomida si se presentan otras formas de reacción de la piel, dependiendo de la gravedad. Los pacientes con un historial de reacciones cutáneas graves grado

4 asociadas al tratamiento con talidomida no deben recibir Lenalidomida. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Lenalidomida en caso de erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o ampollosa, o para otras reacciones cutáneas graves como SJS, NET o DRESS.

Síndrome de lisis tumoral

Se han observado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) y reacción de exacerbación tumoral (RET) con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y poca frecuencia en pacientes con linfomas que fueron tratados con Lenalidomida; algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar Lenalidomida en estos pacientes y se los debe vigilar estrechamente. En el Estudio 7 en pacientes con LF o LZM, ocurrió SLT en 2 pacientes (1,1%) en el grupo de Lenalidomida/rituximab. En el Estudio 8, ocurrió SLT en 1 paciente (0,5%) durante el período de inducción de Lenalidomida/rituximab; el evento fue una reacción adversa seria grado 3.

Reacción de exacerbación tumoral

Durante una investigación de Lenalidomida en el tratamiento de LLC y linfoma, ocurrió una reacción de exacerbación tumoral (RET), caracterizada por inflamación de los ganglios linfáticos, fiebre, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento con Lenalidomida para LLC por fuera de estudios clínicos controlados.

Se recomienda monitorear y evaluar estrechamente para detectar RET en pacientes con LCM, LF o LZM, sobre todo a aquellos con un índice pronóstico internacional del Linfoma de Células del Manto (MIPI) alto o una enfermedad voluminosa. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). El 10% (13/134) de los pacientes del estudio de LCM presentaron RET grado 1 o 2. Todos los eventos ocurrieron en el ciclo 1 y un paciente desarrolló RET nuevamente en el ciclo 11. En el Estudio 10 en pacientes con LF o LZM, se informó RET en 10,8% (19/176) de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab; un paciente de este grupo presentó RET grado 3. En el Estudio 8, 4,1% (9/222) de los pacientes presentaron RET grado 1 o 2 y un evento se consideró serio.

El tratamiento con Lenalidomida puede continuar en pacientes con RET grado 1 y 2 sin ser interrumpido o ajustado, según criterio médico. Los pacientes que presentaron RET grado 1 y 2 fueron tratados con corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET.

En pacientes con RET grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con Lenalidomida hasta que la RET se resuelva a \leq grado 1. Los pacientes con RET grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el control de los síntomas según las pautas para el tratamiento de RET grado 1 y 2.

Movilización de células madre deterioradas

Se reportó una disminución en el número de células madre CD34+ después del tratamiento (>4 ciclos) con Lenalidomida. Los pacientes candidatos para TACM deben ser derivados a un centro de trasplante de manera temprana para optimizar la recolección de células madre. En pacientes que recibieron >4 ciclos de tratamiento con Lenalidomida o en aquellos que presentan cantidades inadecuadas de células CD34+ solo con G-CSF únicamente, se podrían considerar los G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor de CXCR4.

Trastornos tiroideos

Se han descrito casos de hipotiroidismo y de hipertiroidismo. Se recomienda un control basal y periódico de la función tiroidea durante el tratamiento con Lenalidomida.

Muerte temprana en pacientes con LCM

En el Estudio 2 hubo un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas), 12,9% en el grupo de Lenalidomida frente a 7,1% en el control. En el análisis exploratorio multivariante, los factores de riesgo para muertes tempranas incluyeron alta carga tumoral, puntaje MIPI alto al momento del diagnóstico y alto recuento de glóbulos blancos basal ($\geq 10 \times 10^9/l$).

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Lenalidomida. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente

monitoreados, ya que se ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y talidomida. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Lenalidomida en caso de angioedema y anafilaxia.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con MM son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con Lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con Lenalidomida comparado con placebo en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un TACM. Se produjeron infecciones grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente controlados. Se debe advertir a los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, cefalea, diarrea) de modo que se pueda tratar de forma precoz para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con Lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (HBV), algunos con desenlace mortal. Hubo casos de reactivación del herpes zóster como herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente de Lenalidomida y la administración del tratamiento antiviral adecuado.

En raras ocasiones se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida previamente infectados por HBV. Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de Lenalidomida y la administración del tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe establecer el estado del HBV. En los pacientes con serología positiva para HBV, se recomienda consultar a un infectólogo. Se debe tener precaución al utilizar Lenalidomida en pacientes previamente infectados por el HBV, incluidos los que tenga un resultado anti-HBc positivo, pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben controlar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el HBV durante el tratamiento.

Cataratas

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

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de Lenalidomida para el tratamiento del MM de nuevo diagnóstico.

PRECAUCIONES

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento con Lenalidomida en pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

Interacciones con otros medicamentos

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

Tratamientos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis: Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, se deben utilizar con precaución en pacientes con MM que reciben Lenalidomida y dexametasona.

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

Digoxina: La administración concomitante de digoxina con Lenalidomida 10 mg/día incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14% (IC 90%: 0,52-28,2%). No se conoce el efecto en las condiciones de uso clínico con dosis más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de la concentración de digoxina durante el tratamiento con Lenalidomida.

Estatinas: Cuando se administran estatinas con Lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rhabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento del monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, con administración de Lenalidomida hasta 500 mg/kg (200 a 500 veces la dosis humana de 25 mg y 10 mg, respectivamente, sobre la base de la superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

Embarazo

Lenalidomida puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo.

Lenalidomida está estructuralmente relacionada con talidomida. Talidomida es una conocida sustancia activa teratogénica humana que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales, tales como amelia (ausencia de extremidades), focomelia (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de huesos, anomalías del oído externo (incluyendo anotia, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías oculares (anoftalmia, microftalmia) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y genital y se ha informado mortalidad durante el nacimiento o poco después del mismo en alrededor del 40% de los niños.

En monos, Lenalidomida indujo malformaciones similares a las descritas con talidomida. Lenalidomida atravesó la placenta después de la administración a conejas y ratas preñadas. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de Lenalidomida en humanos, y está contraindicada durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Si se produce un embarazo se debe suspender inmediatamente el tratamiento y derivar al paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para una evaluación y asesoramiento adicionales.

Lactancia

Se desconoce si Lenalidomida se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y que Lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lenalidomida.

Uso en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad y para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr <30 ml/min) y en los que realizan diálisis.

Uso en pacientes de edad avanzada

MM luego de por lo menos un tratamiento previo: De los 703 pacientes con MM que recibieron tratamiento en los Estudios 1 y 2, 45% tenía ≥65 años, mientras que 12% tenía ≥75 años. El porcentaje de pacientes ≥65 años no fue significativamente diferente entre los grupos con Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron Lenalidomida/dexametasona, 46% tenía ≥65 años. En ambos estudios, los pacientes >65 años fueron más propensos a experimentar TVP, EP, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de Lenalidomida. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes >65 años y los más jóvenes.

MMRD: En general, de los 1613 pacientes en el estudio de MMRD que recibieron tratamiento, 94% (1521/1613) tenía ≥65 años, mientras que 35% (561/1613) tenía >75 años. El porcentaje de pacientes >75 años fue similar entre los grupos del estudio (Ld: 33%; Ld18: 34%; MPT: 33%). En general, en todos los grupos de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de eventos adversos (EA) (p. ej., todos los EA, EA grado 3/4, EA serios) fue mayor en pacientes de >75 años que en los más jóvenes. Los EA grado 3 o 4 en la clasificación por grupos y sistemas (SOC) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron de manera consistente con una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos el 5%) en pacientes de mayor edad que en los más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA grado 3 o 4 en los SOC infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y trastornos renales y urinarios (incluyendo insuficiencia renal) también se informaron poco, pero con una frecuencia consistentemente mayor (diferencia <5%) en pacientes de mayor edad que en los más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros SOC (p. ej., trastornos del sistema linfático y de la sangre, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos, trastornos vasculares), se observó una tendencia menos consistente en el aumento de la frecuencia de EA grado 3 o 4 en pacientes de mayor edad frente a los más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA serios en general se informaron con una frecuencia mayor en pacientes de mayor edad que en los jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

SMD: De los 148 pacientes con SMD con delección del 5q reclutados en el estudio principal, 38% tenían ≥65 años, mientras que 33% tenía ≥75 años. Aunque la frecuencia global de EA (100%) fue la misma en pacientes >65 años que en más jóvenes, la frecuencia de EA serios fue mayor en los >65 años que en los más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes >65 años suspendieron los estudios clínicos debido a EA en comparación con los más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes >65 años y los más jóvenes.

LCM: De los 134 pacientes reclutados en el estudio de LCM, 63% tenían ≥65 años, mientras que 22% ≥75 años. La frecuencia global de EA fue similar en pacientes >65 años y en los más jóvenes (98% vs. 100%). La incidencia global de EA grado 3 y 4 también fue similar en estos 2 grupos de pacientes (79% vs. 78%). Los EA serios tuvieron una mayor frecuencia en pacientes >65 años que en los más jóvenes (55% vs. 41%). No se observaron diferencias en la eficacia entre pacientes >65 años y los más jóvenes.

Terapia de mantenimiento para MM: El 10% (106/1018) de los pacientes tenían ≥65 años, mientras que ninguno tenía >75 años. Los EA grado 3 o 4 tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia >5%) en los pacientes ≥65 años en comparación con los más jóvenes. Los EA grado 3 o 4 en el SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia >5%) en los pacientes ≥65 años en comparación con los más jóvenes. No hubo un número suficiente de pacientes ≥65 años en los estudios de terapia de mantenimiento con Lenalidomida que presentaron un EA serio o interrumpieron el tratamiento debido a un EA para determinar si los pacientes de edad avanzada responden de manera diferente a los más jóvenes.

Terapia combinada para LF o LZM: En general, el 48% (282/590) de los pacientes tenían ≥65 años, mientras que 14% (82/590) tenían >75 años. La frecuencia global de EA fue similar en pacientes ≥ 65 años y los más jóvenes para ambos estudios agrupados (98%). Los EA grado 3 o 4 tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia >5%) en los pacientes ≥65 años en comparación con los más jóvenes (71% vs. 59%). Los EA grado 3 o 4 tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia >5%) en los pacientes ≥65 años en comparación con los más jóvenes en el SOC Trastornos del sistema sanguíneo y linfático (47% vs. 40%) e Infecciones e infestaciones (16% vs. 11%). Los EA serios tuvieron una

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia >5%) en los pacientes ≥65 años en comparación con los más jóvenes (37% frente a 18%). Los EA serios tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia >5%) en los pacientes ≥65 años en comparación con los más jóvenes en el SOC Infecciones e infestaciones (15% vs. 6%).

Dado que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe monitorear la función renal.

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia no se han establecido en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embrionario en monas a las que se administró Lenalidomida a dosis desde 0,5 y hasta 4 mg/kg al día. Los resultados de este estudio indican que Lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, malrotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el principio activo durante el embarazo.

También se observaron varios efectos en las vísceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, focos rojos en diferentes órganos, masa pequeña incolora por encima de la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma con malformación.

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

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

Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

Lenalidomida puede tener influencia leve o moderada en la capacidad de conducir y usar maquinarias. Se ha reportado fatiga, mareos, somnolencia, vértigo y visión borrosa con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir u operar máquinas.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante la terapia o por 4 semanas después de la interrupción de Lenalidomida porque la sangre puede ser transfundida a una paciente embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a Lenalidomida.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini
Página 312 de 340
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones variables, las tasas de reacciones adversas de un medicamento observadas en los mismos no pueden compararse directamente con las de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MMDR - Terapia combinada con Lenalidomida

En general, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron comparables en los grupos Ld y Ld18, e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipokalemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglucemia y leucopenia. La mayor frecuencia de infecciones ocurrió en el grupo Ld (75%) en comparación con el grupo MPT (56%). Hubo más reacciones adversas graves grado 3 y 4 y de infección en el grupo Ld que en los grupos MPT o Ld18.

La reacción adversa más común que llevó a la interrupción en el grupo Ld fue infección (28,8%); en general, la mediana del tiempo hasta la primera interrupción de la dosis fue 7 semanas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a reducción de la dosis de Lenalidomida en el grupo Ld fueron eventos hematológicos (10,7%); en general, la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue 16 semanas. En el grupo Ld, la reacción adversa más común que llevó a la discontinuación del tratamiento con Lenalidomida fue infección (3,4%).

En ambos grupos Ld, las frecuencias de aparición de reacciones adversas fueron generalmente mayores durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego las frecuencias disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, excepto las cataratas. La frecuencia de aparición de cataratas aumentó 0,7% con el tiempo durante los primeros 6 meses y hasta 9,6% en el segundo año de tratamiento con Ld.

La **Tabla 12** resume las reacciones adversas reportadas para los grupos de tratamiento Ld, Ld18 y MPT.

Tabla 12: Todas las reacciones adversas en ≥5% y reacciones adversas grado 3/4 en ≥1% de pacientes con MM en los grupos Ld, Ld18 y MPT*

Reacción adversa	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Ld (N =532)	Ld 18 (N =540)	MPT (N =541)	Ld (N =532)	Ld (N =540)	Ld (N =541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ^a	173 (33)	177 (33)	154 (28)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
Astenia	150 (28)	123 (23)	124 (23)	41 (8)	33 (6)	32 (6)
Pirexia ^c	114 (21)	102 (19)	76 (14)	13 (2)	7 (1)	7 (1)
Dolor de pecho no cardíaco ^f	29 (5)	31 (6)	18 (3)	<1%	<1%	<1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45)	208 (39)	89 (16)	21 (4)	18 (3)	8 (1)
Dolor abdominal ^{%,f}	109 (20)	78 (14)	60 (11)	7 (1)	9 (2)	<1%
Dispepsia ^f	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	<1%	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda ^c	170 (32)	145 (27)	116 (21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
Espasmos musculares ^f	109 (20)	102 (19)	61 (11)	<1%	<1%	<1%
Artralgia ^f	101 (19)	71 (13)	66 (12)	9 (2)	8 (1)	8 (1)
Dolor óseo ^f	87 (16)	77 (14)	62 (11)	16 (3)	15 (3)	14 (3)
Dolor en las extremidades ^f	79 (15)	66 (12)	61 (11)	8 (2)	8 (1)	7 (1)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (13)	59 (11)	36 (7)	<1%	<1%	<1%
Dolor musculoesquelético en el pecho ^f	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	<1%	<1%
Debilidad muscular ^f	43 (8)	35 (6)	29 (5)	<1%	8 (1)	<1%
Dolor de cuello ^f	40 (8)	19 (4)	10 (2)	<1%	<1%	<1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (17)	59 (11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	<1%
Nasofaringitis ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario ^f	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (1)	<1%
Infección del tracto respiratorio superior ^{c%,f}	69 (13)	53 (10)	31 (6)	<1%	8 (1)	<1%
Neumonía ^{c,@}	93 (17)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
Infección del tracto respiratorio [%]	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	<1%	<1%

IF-2020-168038/5-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

Influenza ^f	33 (6)	23 (4)	15 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Gastroenteritis ^f	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	<1%	<1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (5)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	<1%	<1%
Rinitis ^f	29 (5)	24 (4)	14 (3)	(0) 0	(0) 0	0 (0)
Celulitis ^c	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	<1%
Sepsis ^{c,e}	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^f	75 (14)	52 (10)	56 (10)	<1%	<1%	<1%
Disgeusia ^f	39 (7)	45 (8)	22 (4)	<1%	0 (0,0)	<1%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^d						
Anemia	233 (44)	193 (36)	229 (42)	97 (18)	85 (16)	102 (19)
Neutropenia	186 (35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (26)	243 (45)
Trombocitopenia	104 (20)	100 (19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60 (11)
Neutropenia febril	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)
Pancitopenia	< 1%	6 (1)	7 (1)	<1%	<1%	<1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (23)	94 (17)	68 (13)	<1%	<1%	<1%
Disnea ^{c,e}	117 (22)	89 (16)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
Epistaxis ^f	32 (6)	31 (6)	17 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Dolor orofaríngeo ^f	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea de esfuerzo ^e	27 (5)	29 (5)	<5%	6 (1)	<1%	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	<1%
Hipokalemia [%]	91 (17)	62 (11)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
Hiperglucemia	62 (12)	52 (10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
Hipocalcemia	57 (11)	56 (10)	31 (6)	23 (4)	19 (4)	8 (1)
Deshidratación [%]	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
Gota ^e	<5%	<5%	<5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus ^{%e}	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	<1%
Hipofosfatemia ^e	<5%	<5%	<5%	7 (1)	<1%	<1%
Hiponatremia ^{%e}	<5%	<5%	<5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
Hiperuricemia						
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	139 (26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)
Prurito ^f	47 (9)	49 (9)	24 (4)	<1%	<1%	<1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (28)	127 (24)	53 (10)	<1%	6 (1)	0 (0)
Depresión	58 (11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	<1%	<1%
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^{c%}	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
Hipotensión ^{c%}	51 (10)	35 (6)	36 (7)	11 (2)	8 (1)	6 (1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caída ^f	43 (8)	25 (5)	25 (5)	<1%	6 (1)	6 (1)
Contusión ^f	33 (6)	24 (4)	15 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Trastornos oculares						
Cataratas	73 (14)	31 (6)	<1%	31 (6)	14 (3)	<1%
Catarata subcapsular ^e	<5%	<5%	<5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones						
Disminución de peso	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	<1%	<1%
Trastornos cardíacos						
Fibrilación auricular ^c	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
Infarto de miocardio (incluyendo agudo) ^{c,e}	<5%	<5%	<5%	10 (2)	<1%	<1%
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluyendo aguda) ^{c,e,f}	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^{c,e}	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	0 (0)
Carcinoma de células basales ^{c,e,f}	<5%	<5%	<5%	<1%	<1%	0 (0)

Nota: Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.

a Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en >5% de los pacientes en los grupos Ld o Ld18 y >2% de mayor frecuencia (%) en los grupos Ld o Ld18 en comparación con el grupo MPT.

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

b Todas las reacciones adversas grado 3 o 4 emergentes de tratamiento en >1% de los pacientes en los grupos Ld o Ld18 y >1% de mayor frecuencia (%) en los grupos Ld o Ld18 en comparación con el grupo MPT.

c Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en los grupos Ld o Ld18 y >1% de mayor frecuencia (%) en los grupos Ld o Ld18 en comparación con el grupo MPT.

d Los términos preferidos para Trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron incluidos según criterio médico y como reacciones adversas conocidas para Ld/Ld18; también se informaron como serias.

e Nota al pie "a" no aplicable.

f Nota al pie "b" no aplicable.

@ Reacciones adversas en las que al menos una resultó fatal.

% Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos fatales).

* Términos incluidos en las siguientes reacciones adversas:
 Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.
 Neumonía: neumonía, neumonía lobular, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía por *pneumocystis jiroveci*, neumonía por *legionella*, neumonía estafilocócica, neumonía por *klebsiella*, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por *escherichia*, neumonía estreptocócica, neumonía viral.
 Sepsis: sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis por *escherichia*, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por *pseudomona*.
 Erupción: erupción cutánea, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción generalizada, erupción papular, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción macular, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción pustular
 Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis venosa en extremidades, trombosis venosa

MM de diagnóstico reciente - Terapia de mantenimiento con Lenalidomida después de TACM

Se evaluaron los datos de 1018 pacientes en dos estudios aleatorizados que recibieron al menos una dosis de Lenalidomida 10 mg al día como terapia de mantenimiento después de TACM hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. La mediana de duración del tratamiento fue 30,3 meses para el GRUPO 1 y 24,0 meses para el GRUPO 2 (rango general en ambos estudios de 0,1 a 108 meses). A la fecha de corte del 1 de marzo de 2015, 48 pacientes (21%) en el grupo de Lenalidomida del GRUPO 1 continuaban en tratamiento y ninguno de los pacientes en el grupo de Lenalidomida del GRUPO 2 seguía en tratamiento. Las reacciones adversas detalladas en el GRUPO 1 incluyeron reacciones informadas postrasplante (dosis altas de melfalán/TACM) y durante el tratamiento de mantenimiento. En el GRUPO 2, las reacciones adversas provienen solo del período de tratamiento de mantenimiento. En general, las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (>20% en el grupo de Lenalidomida) en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, tos, gastroenteritis, diarrea, erupción cutánea, fatiga, astenia, espasmo muscular y pirexia. Las reacciones grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia (>20% en el grupo de Lenalidomida) incluyeron neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas serias, infección pulmonar y neutropenia (>4,5%), ocurrieron en el grupo de Lenalidomida. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a interrupción del tratamiento fueron hematológicas (29,7%, datos disponibles solo en el GRUPO 2). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a reducción de la dosis fueron hematológicas (17,7%, datos disponibles en el GRUPO 2 solamente). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a interrupción de Lenalidomida fueron trombocitopenia (2,7%) en el GRUPO 1 y neutropenia (2,4%) en el GRUPO 2. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas fueron mayores durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento. La Tabla 13 detalla las reacciones adversas reportadas para los grupos de tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y placebo.

Tabla 13: Todas las reacciones adversas en ≥5% y reacciones adversas grado 3/4 en ≥1% de pacientes con MM en los grupos de Lenalidomida vs. placebo*

Reacción adversa	GRUPO 1				GRUPO 2			
	Todas las reacciones adversas ^a		Reacciones adversas grado 3/4 ^b		Todas las reacciones adversas ^a		Reacciones adversas grado 3/4 ^b	
	Lenalidomida (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	Lenalidomida (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	Lenalidomida (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	Lenalidomida (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Neutropenia ^{c%}	177 (79)	94 (43)	133 (59)	73 (33)	178 (61)	33 (12)	158 (54)	21 (8)
Trombocitopenia ^{c%}	162 (72)	101 (46)	84 (38)	67 (30)	69 (24)	29 (10)	38 (13)	8 (3)
Leucopenia ^c	51 (23)	25 (11)	45 (20)	22 (10)	93 (32)	21 (8)	71 (24)	5 (2)
Anemia	47 (21)	27 (12)	23 (10)	18 (8)	26 (9)	15 (5)	11 (4)	3 (1)
Linfopenia	40 (18)	29 (13)	37 (17)	26 (12)	13 (4)	3 (1)	11 (4)	<1%
Pancitopenia ^{cd%}	<1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (4)	<1%	7 (2)	<1%
Neutropenia febril ^c	39 (17)	34 (15)	39 (17)	34 (15)	7 (2)	<1%	5 (2)	<1%
Infecciones e infestaciones #								
Infección del tracto respiratorio superior ^e	60 (27)	35 (16)	7 (3)	9 (4)	32 (11)	18 (6)	<1%	0 (0)
Infección neutropénica	40 (18)	19 (9)	27 (12)	14 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neumonía ^{*c%}	31 (14)	15 (7)	23 (10)	7 (3)	50 (17)	13 (5)	27 (9)	5 (2)
Bronquitis ^c	10 (4)	9 (4)	<1%	5 (2)	139 (47)	104 (37)	4 (1)	<1%
Nasofaringitis ^e	5 (2)	<1%	0 (0)	0 (0)	102 (35)	84 (30)	<1%	0 (0)
Gastroenteritis ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66 (23)	55 (20)	6 (2)	0 (0)
Rinitis ^e	<1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (15)	19 (7)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis ^e	8 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	41 (14)	26 (9)	0 (0)	<1%
Influenza ^c	8 (4)	5 (2)	<1%	<1%	39 (13)	19 (7)	3 (1)	0 (0)
Infección pulmonar ^c	21 (9)	<1%	19 (8)	<1%	9 (3)	4 (1)	<1%	0 (0)
Infección del tracto respiratorio inferior ^e	13 (6)	5 (2)	6 (3)	4 (2)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	<1%
Infección ^c	12 (5)	6 (3)	9 (4)	5 (2)	17 (6)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario ^{cd^e}	9 (4)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	22 (8)	17 (6)	<1%	0 (0)
Infección bacteriana del tracto respiratorio inferior ^d	6 (3)	<1%	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bacteriemia	5 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zóster	11 (5)	10 (5)	3 (1)	<1%	29 (10)	25 (9)	6 (2)	<1%
Sepsis ^{*cd@}	<1%	<1%	0 (0)	0 (0)	6 (2)	<1%	4 (1)	<1%
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea	122 (54)	83 (38)	22 (10)	17 (8)	114 (39)	34 (12)	7 (2)	0 (0)
Náuseas ^e	33 (15)	22 (10)	16 (7)	10 (5)	31 (11)	28 (10)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	17 (8)	12 (5)	8 (4)	5 (2)	16 (5)	15 (5)	<1%	0 (0)
Constipación ^e	12 (5)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	37 (13)	25 (9)	<1%	0 (0)
Dolor abdominal ^e	8 (4)	7 (3)	<1%	4 (2)	31 (11)	15 (5)	<1%	<1%
Dolor abdominal superior ^e	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (7)	12 (4)	<1%	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
Astenia	0 (0)	<1%	0 (0)	0 (0)	87 (30)	53 (19)	10 (3)	<1%
Fatiga	51 (23)	30 (14)	21 (9)	9 (4)	31 (11)	15 (5)	3 (1)	0 (0)
Fiebre ^e	17 (8)	10 (5)	<1%	<1%	60 (20)	26 (9)	<1%	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Piel seca ^e	9 (4)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	31 (11)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Erupción	71 (32)	48 (22)	11 (5)	5 (2)	22 (8)	17 (6)	3 (1)	0 (0)
Prurito	9 (4)	4 (2)	3 (1)	0 (0)	21 (7)	25 (9)	<1%	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso								
Parestesias	<1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (13)	30 (11)	<1%	0 (0)
Neuropatía periférica ^{**e}	34 (15)	30 (14)	8 (4)	8 (4)	29 (10)	15 (5)	4 (1)	<1%
Dolor de cabeza ^d	11 (5)	8 (4)	5 (2)	<1%	25 (9)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones								
Aumento de alanina aminotransferasa	16 (7)	3 (1)	8 (4)	0 (0)	5 (2)	5 (2)	0 (0)	<1%
Aumento de aspartato aminotransferasa ^d	13 (6)	5 (2)	6 (3)	0 (0)	<1%	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición								
Hipokalemia	24 (11)	13 (6)	16 (7)	12 (5)	12 (4)	<1%	<1%	0 (0)
Deshidratación	9 (4)	5 (2)	7 (3)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipofosfatemia ^d	16 (7)	15 (7)	13 (6)	14 (6)	0 (0)	<1%	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo								
Espasmos musculares ^e	0 (0)	<1%	0 (0)	0 (0)	98 (33)	43 (15)	<1%	0 (0)
Mialgia ^e	7 (3)	8 (4)	3 (1)	5 (2)	19 (6)	12 (4)	<1%	<1%

Dolor musculoesquelético ^e	<1%	<1%	0 (0)	0 (0)	19 (6)	11 (44)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares								
Hiperbilirrubinemia ^e	34 (15)	19 (9)	4 (2)	<1%	4 (1)	<1%	<1%	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	23 (10)	12 (5)	3 (1)	<1%	80 (27)	56 (20)	0 (0)	0 (0)
Disnea ^{ce}	15 (7)	9 (4)	8 (4)	4 (2)	17 (6)	9 (3)	<1%	0 (0)
Rinorrea ^e	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	15 (5)	6 (2)	0 (0)	0 (0)
Embolia pulmonar ^{cd^e}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	<1%	0 (0)
Trastornos vasculares								
Trombosis venosa profunda ^{*cd%}	8 (4)	<1%	5 (2)	<1%	7 (2)	<1%	4 (1)	<1%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)								
Síndrome mielodisplásico ^{cd^e}	5 (2)	0 (0)	<1%	0 (0)	3 (1)	0 (0)	<1%	0 (0)

Nota: Las reacciones adversas se clasifican según MedDRA v15.1. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.

a Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en >5% de los pacientes en el grupo de mantenimiento con Lenalidomida y >2% de mayor frecuencia (%) en el grupo de mantenimiento con placebo.

b Todas las reacciones adversas grado 3 o 4 emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de mantenimiento con Lenalidomida y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de mantenimiento con placebo.

c Todas las reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de mantenimiento con Lenalidomida y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de mantenimiento con placebo.

d Nota al pie "a" no aplicable.

e Nota al pie "b" no aplicable.

@ Reacciones adversas en las que al menos una resultó fatal.

% Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos fatales).

Se consideran enumeradas todas las reacciones adversas en Infecciones e infestaciones, excepto las infecciones raras de interés para la salud pública.

* Términos incluidos en las siguientes reacciones adversas (según TEAE PTs relevantes incluidos en los GRUPOS 1 y 2 [según MedDRA v 15.1]):

Neumonía: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, neumonía, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía por *mycoplasma*, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, trastorno pulmonar, neumonitis.

Sepsis: sepsis bacteriana, sepsis neumocócica, sepsis, shock séptico, sepsis estafilocócica.

Neuropatía periférica: neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía.

Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis, trombosis venosa.

MM después de al menos una terapia previa

Se evaluaron los datos de 703 pacientes en dos estudios que recibieron al menos una dosis de Lenalidomida/dexametasona (353) o placebo/dexametasona (350).

En el grupo de tratamiento con Lenalidomida/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron al menos una interrupción de dosis con o sin una reducción de dosis de Lenalidomida en comparación con 199 (57%) en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de dosis con o sin una reducción de dosis, 50% en el grupo de tratamiento con Lenalidomida/dexametasona tuvo al menos una interrupción de dosis adicional con o sin una reducción de dosis en comparación con 21% en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversas grado 3/4 fueron más frecuentes en pacientes que recibieron la combinación de Lenalidomida/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona. Las Tablas 14, 15 y 16 detallan las reacciones adversas reportadas para los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 14: Reacciones adversas notificadas en ≥5% de pacientes y con una diferencia ≥2% en la proporción de pacientes con MM entre los grupos Lenalidomida/dex y placebo/dex

Sistema corporal Reacción adversa	Lenalidomida/dex (N =353) n (%)	Placebo/dex (N =350) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia*	149 (42)	22 (6)
Anemia [@]	111 (31)	83 (24)
Trombocitopenia [@]	76 (22)	37 (11)
Leucopenia	28 (8)	4 (1)

Linfopenia	19 (5)	5 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (44)	146 (42)
Fiebre	97 (27)	82 (23)
Edema periférico	93 (26)	74 (21)
Dolor en el pecho	29 (8)	20 (6)
Letargo	24 (7)	8 (2)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (41)	74 (21)
Diarrea [®]	136 (39)	96 (27)
Náuseas [®]	92 (26)	75 (21)
Vómitos [®]	43 (12)	33 (9)
Dolor abdominal [®]	35 (10)	22 (6)
Boca seca	25 (7)	13 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Calambre muscular	118 (33)	74 (21)
Dolor de espalda	91 (26)	65 (19)
Dolor óseo	48 (14)	39 (11)
Dolor en extremidades	42 (12)	32 (9)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23)	59 (17)
Temblor	75 (21)	26 (7)
Disgeusia	54 (15)	34 (10)
Hipoestesia	36 (10)	25 (7)
Neuropatía ^a	23 (7)	13 (4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (24)	60 (17)
Nasofaringitis	62 (18)	31 (9)
Faringitis	48 (14)	33 (9)
Bronquitis	40 (11)	30 (9)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (25)	55 (16)
Neumonía [®]	48 (14)	29 (8)
Infección urinaria	30 (8)	19 (5)
Sinusitis	26 (7)	16 (5)
Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo		
Erupción ^c	75 (21)	33 (9)
Aumento de sudoración	35 (10)	25 (7)
Piel seca	33 (9)	14 (4)
Prurito	27 (8)	18 (5)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	55 (16)	34 (10)
Hipokalemia	48 (14)	21 (6)
Hipocalcemia	31 (9)	10 (3)
Disminución del apetito	24 (7)	14 (4)
Deshidratación	23 (7)	15 (4)
Hipomagnesemia	24 (7)	10 (3)
Investigaciones		
Disminución de peso	69 (20)	52 (15)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17)	40 (11)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [*]	33 (9)	15 (4)
Hipertensión	28 (8)	20 (6)
Hipotensión	25 (7)	15 (4)

Tabla 15: Reacciones adversas grado 3 o 4 notificadas en $\geq 2\%$ de pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en la proporción de pacientes con MM entre los grupos Lenalidomida/dex y placebo/dex

Sistema corporal Reacción adversa	Lenalidomida/dex (N =353)	Placebo/dex (N =350)
--------------------------------------	------------------------------	-------------------------

	n (%)	n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia*	118 (33)	12 (3)
Trombocitopenia®	43 (12)	22 (6)
Anemia®	35 (10)	20 (6)
Leucopenia	14 (4)	<1%
Linfopenia	10 (3)	4 (1)
Neutropenia febril*	8 (2)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	23 (7)	17 (5)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda*	29 (8)	12 (3)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía®	30 (8)	19 (5)
Infección urinaria	5 (1)	<1%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipokalemia	17 (5)	5 (1)
Hipocalcemia	13 (4)	6 (2)
Hipofosfatemia	9 (3)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolismo pulmonar®	14 (4)	<1%
Distrés respiratorio®	4 (1)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Debilidad muscular	20 (6)	10 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea®	11 (3)	4 (1)
Constipación	7 (2)	<1%
Náuseas®	6 (2)	<1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular®	13 (4)	4 (1)
Taquicardia	6 (2)	<1%
Insuficiencia cardíaca congestiva®	5 (1)	<1%
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (3)	<1%
Mareos	7 (2)	<1%
Trastornos oculares		
Catarata	6 (2)	<1%
Catarata unilateral	5 (1)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	10 (3)	6 (2)

Tabla 16: Reacciones adversas serias notificadas en ≥1% de pacientes y con una diferencia ≥1% en la proporción de pacientes con MM entre los grupos Lenalidomida/dex y placebo/dex

Sistema corporal Reacción adversa	Lenalidomida/dex (N =353) n (%)	Placebo/dex (N =350) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia febril*	6 (2)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda*	26 (7)	11 (3)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía®	33 (9)	21 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolismo pulmonar®	13 (4)	<1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular®	11 (3)	<1%
Insuficiencia cardíaca congestiva®	5 (1)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular®	7 (2)	<1%
Trastornos gastrointestinales		

Diarrea@	6 (2)	<1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor óseo	4 (1)	0 (0)
En Tablas 14, 15 y 16: @ reacciones adversas en las que al menos una resultó fatal. % reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos fatales)		

Se debe tener en cuenta la duración media de exposición al comparar la frecuencia de reacciones adversas entre ambos grupos de tratamiento (44 semanas para los pacientes tratados con Lenalidomida/dexametasona y 23 semanas para los tratados con placebo/dexametasona).

Tromboembolismo venoso y arterial (ver *ADVERTENCIAS*)

Otras reacciones adversas: MM después de al menos una terapia previa y MMRD -Terapia combinada con Lenalidomida

Infecciones e infestaciones: infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl. quistes y pólipos): leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia aguda de células T, síndrome de lisis tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune, trastornos hemorrágicos, hemólisis, anemia hemolítica, hipercoagulación, coagulopatía.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho, vasculitis, isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno cavernoso intracraneal.

Trastornos endócrinos: hirsutismo, hipotiroidismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y del laberinto: sordera (incluida hipoacusia), tinnitus.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), glosodinia, estomatitis, disfagia, colitis, tiflitis.

Trastornos hepato biliares: fallo hepático, colestasis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos).

Investigaciones: pruebas anormales de función hepática, aumento de alanina aminotransferasa

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral, neuropatía periférica (excluida neuropatía motora), ataxia, alteración del equilibrio, síncope, hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, alucinaciones, pérdida de la libido.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas: disfunción eréctil.

Trastornos renales y urinarios: hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria, síndrome de Falconi adquirido, necrosis tubular renal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disfonía, distrés respiratorio.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: inflamación de las articulaciones, mialgia.

Exploraciones complementarias: aumento de la proteína C reactiva.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel, urticaria, eccema, eritema, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad.

Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

Un total de 148 pacientes recibieron al menos una dosis de 10 mg de Lenalidomida en el estudio clínico en pacientes con SMD con delección (5q). Se reportó al menos una reacción adversa en los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de Lenalidomida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%, 91/148) y neutropenia (58,8%, 87/148), seguida de diarrea (48,6%, 72/148), prurito (41,9%, 62/148), erupción

IF-2020-16803875 APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
 APODERADO

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

Página 320 de 340

cutánea (35,8%, 53/148) y fatiga (31,1%, 46/148). La **Tabla 17** detalla las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio. La **Tabla 18** resume las reacciones adversas grado 3 y 4 observadas con mayor frecuencia, independientemente de la relación con el tratamiento con Lenalidomida. En los estudios realizados con un solo grupo, no es posible distinguir frecuentemente las reacciones adversas relacionadas con el medicamento de aquellas relacionadas con la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 17: Reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio de SMD con delección (5q).

Sistema de órganos Reacción adversa ^a	10 mg (N =148)
Pacientes con al menos una reacción adversa	148 (100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	91 (61)
Neutropenia	87 (59)
Anemia	17 (11)
Leucopenia	12 (8)
Neutropenia febril	8 (5)
Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo	
Prurito	62 (42)
Erupción	53 (36)
Piel seca	21 (14)
Contusión	12 (8)
Sudoración nocturna	12 (8)
Aumento de sudoración	10 (7)
Equimosis	8 (5)
Eritema	8 (5)
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	72 (49)
Constipación	35 (24)
Náuseas	35 (24)
Dolor abdominal	18 (12)
Vómitos	15 (10)
Dolor abdominal superior	12 (8)
Boca seca	10 (7)
Heces blandas	9 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Nasofaringitis	34 (23)
Tos	29 (20)
Disnea	25 (17)
Faringitis	23 (16)
Epistaxis	22 (15)
Disnea de esfuerzo	10 (7)
Rinitis	10 (7)
Bronquitis	9 (6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga	46 (31)
Fiebre	31 (21)
Edema periférico	30 (20)
Astenia	22 (15)
Edema	15 (10)
Dolor	10 (7)
Calambre muscular	9 (6)
Dolor en el pecho	8 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgia	32 (22)
Dolor de espalda	31 (21)
Calambre muscular	27 (18)
Dolor en extremidad	16 (11)
Mialgia	13 (9)

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

Edema periférico	12 (8)
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	29 (20)
Dolor de cabeza	29 (20)
Hipoestesia	10 (7)
Disgeusia	9 (6)
Neuropatía periférica	8 (5)
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto respiratorio superior	22 (15)
Neumonía	17 (11)
Infección urinaria	16 (11)
Sinusitis	12 (8)
Celulitis	8 (5)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipokalemia	16 (11)
Anorexia	15 (10)
Hipomagnesemia	9 (6)
Investigaciones	
Aumento de alanina aminotransferasa	12 (8)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	15 (10)
Depresión	8 (5)
Trastornos renales y urinarios	
Disuria	10 (7)
Trastornos vasculares	
Hipertensión	9 (6)
Trastornos endócrinos	
Hipotiroidismo adquirido	10 (7)
Trastornos cardíacos	
Palpitaciones	8 (5)
a Según MedDRA. El sistema de órganos y las reacciones adversas se enumeran en orden descendente de frecuencia. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.	

Tabla 18: Reacciones adversas¹ grado 3 y 4 observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con Lenalidomida en el estudio clínico de SMD con deleción (5q)

Reacción adversa ²	10 mg (N =148)
Pacientes con al menos una reacción adversa grado 3 o 4	131 (89)
Neutropenia	79 (53)
Trombocitopenia	74 (50)
Neumonía	11 (7)
Erupción	10 (7)
Anemia	9 (6)
Leucopenia	8 (5)
Fatiga	7 (5)
Disnea	7 (5)
Dolor de espalda	7 (5)
Neutropenia febril	6 (4)
Náuseas	6 (4)
Diarrea	5 (3)
Fiebre	5 (3)
Sepsis	4 (3)
Mareos	4 (3)
Granulocitopenia	3 (2)
Dolor en el pecho	3 (2)
Embolia pulmonar	3 (2)
Distrés respiratorio	3 (2)
Prurito	3 (2)
Pancitopenia	3 (2)
Calambre muscular	3 (2)

Infección respiratoria	2 (1)
Infección del tracto respiratorio superior	2 (1)
Astenia	2 (1)
Falla multiorgánica	2 (1)
Epistaxis	2 (1)
Hipoxia	2 (1)
Derrame pleural	2 (1)
Neumonitis	2 (1)
Hipertensión pulmonar	2 (1)
Vómitos	2 (1)
Aumento de sudoración	2 (1)
Artralgia	2 (1)
Dolor en extremidad	2 (1)
Dolor de cabeza	2 (1)
Síncope	2 (1)

1 Reacciones adversas con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo de 10 mg. Grados 3 y 4 según los criterios de toxicidad versión 2 del Instituto Nacional del Cáncer.

2 Según MedDRA. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.

En otros estudios clínicos en pacientes con SMD, se reportaron las siguientes reacciones adversas serias (independientemente de la relación con el tratamiento del estudio) no descritas en las **Tablas 17 o 18:**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica por anticuerpos calientes, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

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

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos endócrinos: enfermedad de Basedow

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipo colónico, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hernia obstructiva inguinal, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis debido a obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia digestiva alta, dispepsia, dolor dental.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea).

Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis, colecistitis aguda, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: bacteriemia, infección de la línea central, infección por clostridios, infección del oído, sepsis por *Enterobacter*, infección por hongos, infección viral por herpes NOS, influenza, infección renal, sepsis por *Klebsiella*, neumonía lobular, infección localizada, infección oral, infección por *Pseudomonas*, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas).

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia posprocedimiento, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura por compresión espinal.

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática anormales, aumento de troponina I.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia, hiperglucemia, disminución del apetito, sobrecarga férrica, pérdida de peso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, condrocalcinosis por pirofosfato, dolor musculoesquelético.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma broncoalveolar, cáncer de pulmón metastásico, linfoma, cáncer de próstata metastásico.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, nivel de conciencia deprimido, disartria, migraña, compresión de la médula espinal, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio, parestesias.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculo ureteral, masa renal.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: dolor pélvico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías aéreas crónica exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancias.

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

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno aórtico, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Linfoma de Células del Manto (LCM)

Un total de 134 pacientes recibieron al menos una dosis de Lenalidomida en el estudio en LCM.

La **Tabla 19** detalla las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con Lenalidomida. La duración media del tratamiento fue de 95 días (1-1002 días). Setenta y ocho pacientes (58%) recibieron 3 o más ciclos de terapia, 53 (40%) 6 o más ciclos y 26 (19%) 12 o más ciclos. Debido a reacciones adversas, 76 pacientes (57%) interrumpieron la dosis al menos una vez y 51 (38%) redujeron la dosis al menos una vez. Interrumpieron el tratamiento 26 pacientes (19%) debido a reacciones adversas.

Tabla 19: Reacciones adversas (≥10%) o reacciones adversas grado 3/4 (en al menos 2 pacientes) en LCM

Sistema corporal Reacción adversa	Todas las reacciones adversas ¹ (N =134) n (%)	Reacciones adversas grado 3/4 ² (N =134) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	45 (34)	9 (7)
Fiebre [§]	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0
Astenia [§]	19 (14)	4 (3)
Deterioro general de la salud física	3 (2)	2 (1)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [§]	42 (31)	8 (6)
Náuseas [§]	40 (30)	1 (<1)
Constipación	21 (16)	1 (<1)
Vómitos [§]	16 (12)	1 (<1)
Dolor abdominal [§]	13 (10)	5 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	18 (13)	2 (1)
Espasmos musculares	17 (13)	1 (<1)
Artralgia	11 (8)	2 (1)
Debilidad muscular [§]	8 (6)	2 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	38 (28)	1 (<1)
Disnea [§]	24 (18)	8 (6)
Derrame pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3 (2)	2 (1)
Embolia pulmonar	3 (2)	2 (1)
Distrés respiratorio [§]	2 (1)	2 (1)
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0
Infecciones^b e infestaciones		
Neumonía ^{®§}	19 (14)	12 (9)
Infección del tracto respiratorio superior	17 (13)	0

IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

46

ALBERTO BARRIOS
APODERADO

Página 324 de 340

Celulitis [§]	3 (2)	2 (1)
Bacteriemia [§]	2 (1)	2 (1)
Sepsis estafilocócica	2 (1)	2 (1)
Infección urinaria [§]	5 (4)	2 (1)
Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo		
Erupción ⁺	30 (22)	2 (1)
Prurito	23 (17)	1 (<1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Trombocitopenia ^{%§}	48 (36)	37 (28)
Anemia [§]	41 (31)	15 (11)
Leucopenia [§]	20 (15)	9 (7)
Linfopenia	10 (7)	5 (4)
Neutropenia febril	8 (6)	8 (6)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	19 (14)	1 (<1)
Hipokalemia	17 (13)	3 (2)
Deshidratación [§]	10 (7)	4 (3)
Hipocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hiponatremia	3 (2)	3 (2)
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal [§]	5 (4)	2 (1)
Trastornos vasculares		
Hipotensión ^{@§}	9 (7)	4 (3)
Trombosis venosa profunda [§]	5 (4)	5 (4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Exacerbación tumoral	13 (10)	0
Carcinoma de células escamosas de piel [§]	4 (3)	4 (3)
Investigaciones		
Disminución de peso	17 (13)	0
1-Reacciones adversas en el estudio de LCM: todas las reacciones adversas emergentes de tratamiento que ocurrieron en ≥10% de los pacientes. 2- Reacciones adversas grado 3/4 en el estudio de LCM: todas las reacciones adversas grado 3/4 emergentes del tratamiento que ocurrieron en 2 o más pacientes. §- Reacciones adversas grado serias en el estudio de LCM: todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en 2 o más pacientes. @- Reacciones adversas donde al menos una resultó fatal. %- Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si el resultado fue fatal, se incluye con los casos fatales). +- Se consideran incluidas todas las reacciones adversas de erupción.		

Se han notificado las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en otras indicaciones, incluyendo otro estudio de LCM y que no se describieron anteriormente en pacientes tratados con Lenalidomida en monoterapia para LCM:

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (incluido infarto agudo de miocardio), taquicardia supraventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos.

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral, colitis por *Clostridium difficile*, sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor en las extremidades.

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, dolor de cabeza, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, letargo.

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: piel seca, sudoración nocturna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: pérdida de peso.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): carcinoma de células basales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar.

Linfoma Folicular (LF) y Linfoma de la Zona Marginal (LZM)

La seguridad de Lenalidomida/rituximab se evaluó en dos estudios clínicos (Estudios 7 y 8). Los pacientes tenían ≥ 18 años, ECOG PS ≤ 2 , RAN ≥ 1000 células/mm³ y plaquetas ≥ 75000 /mm³ (a menos que sea secundaria a la afectación de la médula ósea por linfoma), hemoglobina ≥ 8 g/dL, AST y ALT $\leq 3 \times$ LSN (a menos que se haya documentado compromiso hepático con linfoma y Clcr ≥ 30 ml/min). No fueron elegibles los pacientes con HIV activo y hepatitis B o C.

En el Estudio 7, el 88,1% de los pacientes completaron al menos 6 ciclos de Lenalidomida/rituximab y el 71% 12 ciclos. En el Estudio 8, el 62,2% de los pacientes completaron al menos 6 ciclos de Lenalidomida/rituximab y el 30,6% 12 ciclos.

En 6 pacientes (1,5%) que recibieron Lenalidomida/rituximab ocurrieron reacciones adversas fatales como paro cardiorrespiratorio, arritmia, insuficiencia cardiopulmonar, síndrome de disfunción múltiorgánica, sepsis y daño renal agudo. En 26% de los pacientes que recibieron Lenalidomida/rituximab en el Estudio 7 ocurrieron reacciones adversas serias y en 29% en el Estudio 8. La reacción adversa sería más frecuente que ocurrió en $\geq 2,5\%$ de los pacientes en el grupo Lenalidomida/rituximab fue neutropenia febril (3%). La interrupción permanente de Lenalidomida o rituximab debido a una reacción adversa ocurrió en el 14,6% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab. La reacción adversa más frecuente (en al menos 1%) que requirió la interrupción permanente de Lenalidomida o rituximab fue neutropenia (4,8%).

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes fueron neutropenia (48%), fatiga (37%), diarrea (32%), constipación (27%), náuseas (21%) y tos (20%).

Tabla 20: Reacciones adversas de todos los grados ($\geq 5\%$) o grado 3/4 ($\geq 1\%$) en pacientes con FL y MZL con una diferencia entre grupos de $>1\%$ comparado con el grupo control en el Estudio 10

Sistema corporal Reacción adversa*	Todas las reacciones adversas ¹		Reacciones adversas grado 3/4 ²	
	Lenalidomida/Rituximab (N =176) n (%)	Placebo/Rituximab (grupo control) (N =180) n (%)	Lenalidomida/Rituximab (N =176) n (%)	Placebo/Rituximab (grupo control) (N =180) n (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	32 (18)	23 (13)	2 (1,1)	4 (2,2)
Influenza [%]	17 (10)	8 (4,4)	1 (<1)	0 (0)
Neumonía ^{3,5,%}	13 (7)	6 (3,3)	6 (3,4)	4 (2,2)
Sinusitis	13 (7)	5 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Infección urinaria ⁵	13 (7)	7 (3,9)	1 (<1)	1 (<1)
Bronquitis	8 (4,5)	6 (3,3)	2 (1,1)	0 (0)
Gastroenteritis ⁵	6 (3,4)	4 (2,2)	2 (1,1)	0 (0)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				
Exacerbación del tumor ⁵	19 (11)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia ^{3,5,%}	102 (58)	40 (22)	88 (50)	23 (13)
Leucopenia ^{5,%}	36 (20)	17 (9)	12 (7)	3 (1,7)
Anemia ^{3,5}	28 (16)	8 (4,4)	8 (4,5)	1 (<1)
Trombocitopenia ^{3,5,%}	26 (15)	8 (4,4)	4 (2,3)	2 (1,1)
Linfopenia	8 (4,5)	14 (8)	5 (2,8)	2 (1,1)
Neutropenia febril ^{3,5,%}	5 (2,8)	1 (<1)	5 (2,8)	1 (<1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	23 (13)	11 (6)	2 (1,1)	0 (0)
Hipokalemia [%]	14 (8)	5 (2,8)	4 (2,3)	0 (0)
Hiperuricemia	10 (6)	8 (4,4)	1 (<1)	1 (<1)
Trastornos del sistema nervioso				

Dolor de cabeza	26 (15)	17 (9)	1 (<1)	0 (0)
Mareos	15 (9)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipotensión ^g	9 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
Eventos tromboembólicos ^{a,5}	8 (4,5)	2 (1,1)	4 (2,3)	2 (1,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^b	43 (24)	35 (19)	1 (<1)	0 (0)
Disnea ⁵	19 (11)	8 (4,4)	2 (1,1)	1 (<1)
Dolor orofaríngeo	10 (6)	8 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Embolia pulmonar ^{3,5}	4 (2,3)	1 (<1)	4 (2,3)	1 (<1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ⁵	3 (1,7)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Insuficiencia respiratoria ^{3,5}	2 (1,1)	1 (<1)	2 (1,1)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^{5,6}	55 (31)	41 (23)	5 (2,8)	0 (0)
Constipación	46 (26)	25 (14)	0 (0)	0 (0)
Dolor abdominal ^{6,5}	32 (18)	20 (11)	2 (1,1)	0 (0)
Vómitos ⁵	17 (10)	13 (7)	0 (0)	0 (0)
Dispepsia	16 (9)	5 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Estomatitis	9 (5)	7 (3,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^{5,d}	39 (22)	14 (8)	5 (2,8)	2 (1,1)
Prurito ^{5,e}	36 (20)	9 (5)	2 (1,1)	0 (0)
Piel seca	9 (5)	6 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis acneiforme	8 (4,5)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	23 (13)	9 (5)	1 (<1)	1 (<1)
Dolor en las extremidades ⁵	8 (4,5)	9 (5)	2 (1)	0 (0)
Trastornos renales				
Insuficiencia renal aguda ^{3,5,6,7}	3 (1,7)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia supraventricular ^{3,5}	2 (1,1)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	38 (22)	33 (18)	2 (1,1)	1 (<1)
Fiebre ^{3,5}	37 (21)	27 (15)	1 (<1)	3 (1,7)
Astenia ^{5,6}	24 (14)	19 (11)	2 (1,1)	1 (<1)
Edema periférico ⁵	23 (13)	16 (9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	14 (8)	8 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Malestar	13 (7)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
Enfermedad similar a influenza	9 (5)	7 (3,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	14 (8)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones				
Aumento de alanina aminotransferasa	18 (10)	15 (8)	3 (1,7)	1 (<1)
Disminución de leucocitos	16 (9)	13 (7)	5 (2,8)	2 (1,1)
Disminución de linfocitos	12 (7)	12 (7)	6 (3,4)	2 (1,1)
Aumento de bilirrubina en sangre	10 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de peso	12 (7)	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)

Nota: Las reacciones adversas se clasifican según MedDRA 21. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.

1 Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en >5% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab (grupo control).

2 Todas las reacciones adversas grado 3 o 4 emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de

IE-2020-168038/5-APN-DGA#ANMAT

Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab (grupo control).
 c Todas las reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab (grupo control).
 \$ Reacciones adversas serias reportadas.
 @ Reacciones adversas en las que al menos una resultó fatal.
 % Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos fatales).
 * Reacciones adversas para los términos combinados (según los TEAE PT relevantes [según MedDRA versión 21.0]):
 a El término "eventos tromboembólicos" incluye: embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, embolia y trombosis.
 b El término "tos" incluye: tos y tos productiva.
 c El término "dolor abdominal" incluye: dolor abdominal y dolor abdominal superior.
 d El término "erupción" incluye: erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción generalizada.
 e El término "prurito" incluye: prurito, prurito generalizado, erupción pruriginosa y prurito alérgico.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso en la poscomercialización. Debido a que se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos endócrinos: hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y de intestino grueso).

Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática (incluyendo muerte), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis mixta citolítica/colestásica, alteración transitoria de las pruebas de laboratorio hepáticas, falla hepático agudo.

Trastornos del sistema inmunitario: angioedema, anafilaxia, enfermedad injerto contra huésped aguda (después de trasplante hematopoyético alogénico), rechazo del trasplante de órganos sólidos.

Infecciones e infestaciones: infecciones virales, reactivación viral (como virus de hepatitis B y herpes zoster), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): síndrome de lisis tumoral, reacción de exacerbación tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: hemofilia adquirida.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis leucocitoclástica.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay ninguna experiencia específica en el manejo de una sobredosis de Lenalidomida en pacientes con MM, SMD, LCM, LF o LZM. En estudios de búsqueda de dosis en pacientes sanos, algunos fueron expuestos a hasta 200 mg y en estudios de dosis única, algunos fueron expuestos a hasta 400 mg. Las reacciones adversas principales informadas fueron prurito, urticaria, erupción cutánea y aumento de transaminasas hepáticas. En estudios clínicos, la toxicidad limitante de la dosis fue neutropenia y trombocitopenia. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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

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

PRESENTACIONES

LUNADIN®/LENALIDOMIDA: Se presenta en cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg, en envases conteniendo 7, 21, 28, 100*, 126*, 168*, 210* y 280* cápsulas.

* *Uso hospitalario exclusivo.*

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. IF-2020-16803875-APN-DGA#ANMAT



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



CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2020-16808875-APN-DGA#ANMAT

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

Página 329 de 340



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:46:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:46:35 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea esta guía sobre **LUNADIN®** antes de comenzar a tomarlo y cada vez que reciba una nueva prescripción. Puede haber nueva información. Esta guía no sustituye el contacto directo con su médico para hablar acerca de su enfermedad o su tratamiento.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre **LUNADIN®**?

LUNADIN® será administrado solo a pacientes que comprendan y estén de acuerdo con todas las instrucciones del Plan de Minimización de Riesgos.

LUNADIN® puede provocar efectos adversos graves incluyendo:

- A. Defectos congénitos.
- B. Bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas.
- C. Trombosis (coágulos de sangre) venosa y arterial, y embolia pulmonar.

A. Defectos congénitos (bebés con malformaciones) o muerte del feto.

Las pacientes que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar **LUNADIN®**. **LUNADIN®** es similar al medicamento talidomida. Se sabe que talidomida provoca defectos congénitos con riesgo de muerte. La droga Lenalidomida no ha sido probada en mujeres embarazadas. Lenalidomida ha causado daños a fetos en pruebas de laboratorio con animales.

Las pacientes no deben quedar embarazadas:

- Durante las 4 semanas anteriores a comenzar con **LUNADIN®**.
- Mientras toman **LUNADIN®**.
- Durante interrupciones de dosis de **LUNADIN®**.
- Durante las 4 semanas posteriores a finalizar **LUNADIN®**.

Lenalidomida pasa al semen, por lo tanto:

- Los pacientes incluyendo aquellos que se han realizado una vasectomía, deben usar preservativo durante todo contacto sexual con una mujer embarazada o que pueda quedar embarazada, mientras está tomando **LUNADIN®**, durante interrupciones de dosis y por 4 semanas después de suspender el tratamiento.
- No tenga contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada. Si tiene contacto sexual sin protección con una mujer que está o podría quedar embarazada, informe a su médico.
- No done semen mientras toma **LUNADIN®**, durante cualquier interrupción de su tratamiento ni durante 4 semanas después de dejar de tomarlo. Si una mujer queda embarazada con su semen, el bebé podría estar expuesto a **LUNADIN®** y nacer con defectos congénitos.

Si usted queda embarazada mientras está recibiendo **LUNADIN®**, deje de tomarlo de inmediato y consulte a su médico. Las parejas femeninas de hombres que toman **LUNADIN®** deben consultar a su médico de inmediato si quedan embarazadas. Los médicos y los pacientes deben informar todos los casos de embarazo a las Autoridades Sanitarias y/o al laboratorio farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

También usted puede comunicarse con Laboratorio TUTEUR al 5787-2222 int. 273, email: infofvg@tuteur.com.ar
o con la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica a
“ANMAT Responde”: línea gratuita 0800-333-1234

B. Bajo recuento de glóbulos blancos (leucopenia/neutropenia) y plaquetas (trombocitopenia).

LUNADIN® causa un descenso en el recuento de glóbulos blancos y de plaquetas en la mayoría de los pacientes. Puede necesitar una transfusión de sangre o determinados medicamentos si los valores disminuyen demasiado. Su recuento sanguíneo debe ser controlado con frecuencia, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con **LUNADIN®**, y luego por lo menos una vez al mes. Informe a su médico si desarrolla hemorragia o hematomas durante el tratamiento con **LUNADIN®**.

C. Mayor posibilidad de trombosis (coágulos de sangre) venosa y arterial y embolia pulmonar.

Los coágulos de sangre en las arterias, las venas y los pulmones se producen con mayor frecuencia en pacientes que toman Lenalidomida. El riesgo es aún mayor en individuos con Mieloma Múltiple que toman **LUNADIN®** junto con el medicamento dexametasona. Los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares también se producen con mayor frecuencia en individuos que toman **LUNADIN®** con dexametasona. Para reducir este riesgo elevado, la mayoría de los individuos que toma **LUNADIN®** también toma un medicamento anticoagulante.

Antes de tomar **LUNADIN®** informe a su médico:

- Si ha tenido algún coágulo de sangre.
- Si tiene tensión arterial alta.
- Si fuma.
- Si tiene colesterol alto en sangre (hiperlipidemia).
- Todos los medicamentos que toma. Ciertos medicamentos también pueden aumentar el riesgo de que se formen coágulos de sangre.

Llame a su médico y/o concurra a un centro de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas mientras recibe **LUNADIN®**:

- **Signos o síntomas de coágulos de sangre en pulmones, brazos y piernas que pueden incluir:** falta de aire, dolor en el tórax, o hinchazón de un brazo o pierna
- **Signos o síntomas de ataque cardíaco que pueden incluir:** dolor en el tórax que puede extenderse a los brazos, el cuello, la mandíbula, la espalda o la zona abdominal, sudoración profusa, falta de aire, náuseas o vómitos.
- **Signos o síntomas de accidente cerebrovascular que pueden incluir:** entumecimiento o debilidad repentinos, especialmente de un lado del cuerpo, cefalea o confusión graves, o problemas de visión, para hablar o del equilibrio.

1. ¿Qué es LUNADIN® y para qué se utiliza?

LUNADIN® es un medicamento que contiene el principio activo Lenalidomida y pertenece a un grupo de fármacos que actúan sobre el funcionamiento del sistema inmunitario.

LUNADIN® se utiliza en adultos para el tratamiento de:

1. Mieloma Múltiple.
2. Síndromes Mielodisplásicos (SMD).
3. Linfoma de Células del Manto (LCM).
4. Linfoma Folicular (LF).
5. Linfoma de la Zona Marginal (LZM).

Mieloma Múltiple

El Mieloma Múltiple es un tipo de cáncer que afecta a una clase de glóbulos blancos de la sangre denominados células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican sin control. Esto puede dañar los huesos y los riñones.

El Mieloma Múltiple por lo general no tiene cura. Sin embargo, se puede reducir o hacer desaparecer los signos y síntomas que provoca durante un período de tiempo. La desaparición de los signos y síntomas se llama remisión.

Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea.

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

Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

ALBERTO Pájaro 331 de 340
APODERADO

Mieloma Múltiple en pacientes tratados anteriormente

LUNADIN® se toma junto con un corticoide antiinflamatorio llamado dexametasona.

LUNADIN® puede frenar el empeoramiento de los signos y síntomas del Mieloma Múltiple. También demostró retrasar la reaparición de la enfermedad tras el tratamiento.

Síndromes Mielodisplásicos

Los SMD son un grupo de 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, síntomas y complicaciones entre los que están un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), la necesidad de transfusión de sangre y el riesgo de infección.

LUNADIN® se utiliza para tratar a pacientes adultos con diagnóstico de SMD que cumplan con las siguientes condiciones:

- Necesitar transfusiones de sangre periódicamente para tratar los niveles bajos de glóbulos rojos (anemia dependiente de transfusiones).
 - Tener una anomalía citogenética de las células de la médula ósea llamada delección 5q aislada. Esto significa que su cuerpo no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas.
 - Otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.
- LUNADIN® puede aumentar el número de glóbulos rojos sanos que produce el organismo al reducir el número de células anormales lo cual puede reducir el número de transfusiones de sangre necesarias, o eliminar la necesidad de estas.

Linfoma de Células del Manto

El LCM es un cáncer del tejido linfático que afecta a un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos B. El LCM es una enfermedad en la que los linfocitos B proliferan sin control y se acumulan en el tejido linfático, la médula ósea o la sangre.

LUNADIN® se utiliza para tratar a pacientes adultos que han recibido tratamiento previo con otros medicamentos, siendo uno de ellos bortezomib.

Linfoma Folicular o Linfoma de la Zona Marginal

LUNADIN® se utiliza en combinación con un medicamento llamado rituximab, en pacientes que han recibido tratamiento previo para FL o LZM

FL y LZM son tipos de cáncer de los glóbulos blancos llamados linfocitos B que se encuentran en los ganglios linfáticos y el bazo.

Cómo actúa LUNADIN®

LUNADIN® actúa sobre el sistema inmunitario del organismo atacando directamente al cáncer.

Actúa de diversas formas:

- Detiene el desarrollo de las células cancerosas.
- Detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos propios del tumor.
- Estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar LUNADIN®?

No tome LUNADIN® si está embarazada, cree que podría estar embarazada o planea quedar embarazada, ya que se espera que LUNADIN® sea perjudicial para el feto (ver ítem "Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres").

No tome LUNADIN® si puede quedar embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo (ver ítem 2 "Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres"). Si puede quedar embarazada, su médico la asesorará y le indicará que métodos anticonceptivos eficaces utilizar. Además, antes de realizar cada prescripción de LUNADIN® le solicitará una prueba de embarazo (ver "Anticoncepción").

No tome LUNADIN® si es alérgico a alguna sustancia que éste contenga. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Vea la lista completa de los componentes de LUNADIN® al final de esta guía.

Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted, no tome LUNADIN®. En caso de duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de empezar a tomar LUNADIN® si usted:

IE 2020-16803875-APN-JDGA#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARRIOS
APODERADO
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

- **Ha tenido alguna vez coágulos de sangre (trombos).** Durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.
- **Tiene algún signo de infección,** como tos o fiebre.
- **Tiene o ha tenido previamente una infección viral,** especialmente infección por hepatitis B, varicela zoster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con **LUNADIN®** puede hacer que, en los pacientes portadores del virus, éste se active dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B.
- **Tiene alguna enfermedad renal o recibe diálisis,** su médico puede necesitar ajustar la dosis de **LUNADIN®**
- Ha tenido un ataque cardíaco o coágulos de sangre en las piernas o en los pulmones, si fuma, o si tiene la tensión arterial o los niveles de colesterol altos.
- **Ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida** (otro medicamento que se utiliza para tratar el Mieloma Múltiple), como por ejemplo erupción cutánea, picazón, hinchazón de cara y/o labios, mareos o dificultad para respirar.
- **Ha experimentado reacciones cutáneas severas** con los siguientes síntomas: erupción en la cara o generalizada, enrojecimiento de la piel, fiebre alta, síntomas de tipo gripal, nódulos linfáticos agrandados (síntomas de una reacción cutánea grave llamada reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, o DRESS). Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada al tratamiento con talidomida no deben recibir **LUNADIN®**. (ver Ítem 4 "Posibles efectos adversos").
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas de tiroides.

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

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

Análisis y pruebas

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

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

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

Para pacientes con LCM que tomen LUNADIN®

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

- Antes del tratamiento.
- Cada semana durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento.
- A continuación, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 (ver Ítem 3 "Ciclo de tratamiento").
- Después de esto se hará al comienzo de cada ciclo.
- Al menos una vez al mes.

Su médico puede comprobar si tiene una carga tumoral alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una situación llamada síndrome de lisis tumoral en la que los tumores se destruyen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal.

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

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

Donación de sangre

No debe donar sangre durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del final del tratamiento.

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de **LUNADIN®** en niños y adolescentes menores de 18 años.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRIOS
 APODERADO

Farm. Jorge Aninat
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Personas de edad avanzada y personas con problemas renales

Si tiene 75 años o más, o tiene problemas renales moderados a graves, su médico definirá cual es la mejor terapia para usted. En caso de iniciar el tratamiento con **LUNADIN®** lo controlará estrechamente.

Otros medicamentos y LUNADIN®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta, a base de hierbas medicinales y suplementos dietéticos. Esto se debe a que **LUNADIN®** puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona **LUNADIN®**.

Informe a su médico si está tomando:

- 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 cardíacos, como la digoxina.
- Algunos medicamentos que se utilizan para evitar la formación de coágulos en la sangre, como la warfarina.

Embarazo, lactancia y anticoncepción:

Mujeres que toman LUNADIN®

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

Hombres que toman LUNADIN®

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

Lactancia

No amamante durante el tratamiento, ya que se desconoce si **LUNADIN®** pasa a la leche materna en humanos.

Anticoncepción

Para las mujeres que toman LUNADIN®

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

Si puede quedar embarazada:

- Tendrá que realizar pruebas de embarazo bajo supervisión médica (antes de cada tratamiento, semanalmente durante 4 semanas, cada 4 semanas durante el tratamiento si su ciclo menstrual es regular o cada 2 semanas si es irregular y 4 semanas después de finalizar el tratamiento) excepto que se haya confirmado la ligadura de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero.
- Si falta su período o tiene un sangrado inusual, deberá realizar una prueba de embarazo e informar a su médico.
- Debe usar dos métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo, durante las interrupciones de dosis y hasta 4 semanas después de finalizarlo. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.
- Si tuvo contacto sexual sin protección o si cree que su método anticonceptivo ha fallado, debe suspender **LUNADIN®** y llamar a su médico de inmediato.

Para los hombres que toman LUNADIN®

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

Conducción y uso de máquinas

LUNADIN® puede hacerle sentir mareado, cansado, adormecido, con vértigo o visión borrosa. Si le sucede esto no conduzca ni use máquinas.

LUNADIN® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo debo tomar LUNADIN®?

Tome **LUNADIN®** exactamente como se le prescribe. También debe seguir todas las instrucciones del Plan de Minimización de Riesgos. Antes de prescribir **LUNADIN®**, el médico:

- Le explicará el Plan de Minimización de Riesgos.
- Le explicará y le solicitará firmar el Formulario de Consentimiento Informado.

No se le prescribirá LUNADIN® si no puede aceptar o seguir todas las instrucciones del Plan de Minimización de Riesgos.

LUNADIN® debe ser indicado por un médico con experiencia en el tratamiento del Mieloma Múltiple, SMD, LCM, LF o LZM.

- Cuando **LUNADIN®** se utiliza para el tratamiento del Mieloma Múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes, se toma junto a otro medicamento llamado dexametasona (*ver ítem 1 "Para qué se utiliza LUNADIN®"*).
- Cuando **LUNADIN®** se utiliza para el tratamiento del Mieloma Múltiple en pacientes que se han tratado con un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con SMD o LCM, se toma solo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de **LUNADIN®** indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte a su médico.

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

Ciclo de tratamiento

LUNADIN® se toma durante 21 días en un ciclo de 28 días (21 días de tratamiento y 7 de descanso).

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

Cuánto LUNADIN® tomar

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:

- Qué cantidad de **LUNADIN®** debe tomar.
- Qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con **LUNADIN®**, si corresponde.
- Qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

Cómo y cuándo tomar LUNADIN®

Ingiera las cápsulas de **LUNADIN®** enteras con agua una vez por día. **No rompa, mastique o abra las cápsulas, ni las manipule más de lo necesario**

En caso de tocar una cápsula rota o el contenido de la misma, lave de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón la zona del cuerpo con la que estuvo en contacto.

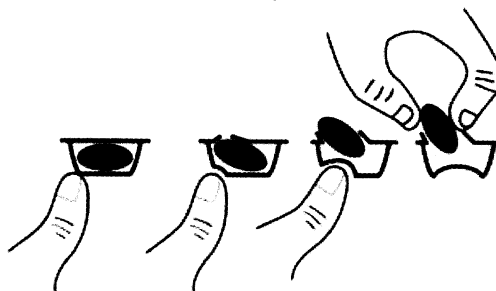
Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

Tome **LUNADIN®** aproximadamente a la misma hora todos los días.

Toma del medicamento

Para sacar la cápsula del blíster:

- Presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina.
- No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.



Duración del tratamiento con LUNADIN®

LUNADIN® se toma en ciclos de tratamiento, con una duración de 28 días cada uno. (*ver "Ciclo de tratamiento"*).

Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le indique que interrumpa el tratamiento.

Si olvida tomar **LUNADIN®** 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 toma más **LUNADIN®** del que debe

Si ha ingerido más cápsulas de **LUNADIN®** que las indicadas o una sobredosis, comuníquese con su médico o concorra a un centro de atención médica de inmediato.

Si tiene cualquier otra duda sobre el medicamento consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **LUNADIN®**?

Al igual que todos los medicamentos, **LUNADIN®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

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

- Bajo recuento de glóbulos blancos (células de la sangre que combaten las infecciones) y de plaquetas (las células que intervienen en la coagulación de la sangre), lo que puede dar lugar a trastornos hemorrágicos, como hemorragia nasal y moretones.
- Trombosis venosa y arterial (coágulos de sangre en venas y arterias).
- Mayor riesgo de muerte en personas con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). Las personas con LLC que toman **LUNADIN®** tienen un mayor riesgo de muerte comparado con las que toman el medicamento clorambucilo. **LUNADIN®** puede causarle problemas cardíacos graves como fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio que pueden provocar la muerte. No debe tomar **LUNADIN®** si tiene LLC a menos que esté participando en un estudio clínico controlado.
- Problemas hepáticos graves que incluyen insuficiencia hepática y muerte. Su médico le solicitará análisis de sangre para verificar su función hepática durante su tratamiento con **LUNADIN®**. Informe a su médico de inmediato si desarrolla alguno de los siguientes síntomas:
 - Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia).
 - Orina oscura o marrón.
 - Dolor en la zona superior derecha del abdomen.
 - Sangrado o moretones que se producen con mayor facilidad que la habitual.
 - Cansancio.
- Reacciones cutáneas y alérgicas graves que pueden ser fatales. Llame a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con **LUNADIN®**:
 - Erupción de color rojo con picazón.
 - Descamación de la piel o ampollas.
 - Picazón grave.
 - Fiebre.

Obtenga ayuda médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas durante el tratamiento con **LUNADIN®**:

- Hinchazón de labios, boca, lengua o garganta.
- Dificultad para respirar o tragar.
- Áreas rojas elevadas en su piel (urticaria).
- Latido cardíaco muy rápido.
- Mareos o debilidad.
- Síndrome de lisis tumoral (SLT). El SLT es causado por la destrucción rápida de las células cancerosas y puede causar insuficiencia renal con necesidad de diálisis, alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones y, a veces, muerte. Su médico le solicitará análisis de sangre para detectar SLT.
- Empeoramiento de su tumor (reacción de exacerbación tumoral). Informe a su médico si tiene alguno de estos síntomas de reacción de exacerbación tumoral mientras toma **LUNADIN®**: ganglios linfáticos inflamados, fiebre leve, dolor o erupción cutánea.

- Hipersensibilidad. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves como angioedema y anafilaxia durante el tratamiento con **LUNADIN®**. Informe a su médico de inmediato cualquier signo o síntoma para su evaluación.

Su médico puede indicar que reduzca su dosis, suspenda temporalmente o interrumpa de forma permanente el tratamiento con **LUNADIN®** si desarrolla ciertos efectos adversos serios.

- Problemas tiroideos. Su médico controlará su función tiroidea antes y durante el tratamiento con **LUNADIN®**.
- Riesgo de muerte prematura en LCM. Puede existir riesgo de muerte prematura en los pacientes con LCM que reciben **LUNADIN®**. Hable con su médico sobre cualquier duda y posibles factores de riesgo.

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

- Dolor de garganta, tos, expectoración, úlceras bucales, fiebre, escalofríos o cualquier otro síntoma que sugiera una infección.
- Sangrado (hemorragias) o moretones (hematomas) no asociados a un golpe o lesión.
- Dolor en el pecho (torácico) o en las piernas.
- Dificultad para respirar (disnea).

Otros efectos adversos

Es importante señalar que un número reducido de pacientes puede desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo aumente con el tratamiento con **LUNADIN®**. Ha ocurrido aumento de nuevos (segundos) cánceres en pacientes que recibieron **LUNADIN®** y melfalán o un trasplante de células madre sanguíneas, incluidos ciertos cánceres de sangre, como leucemia mieloide aguda (LMA) y SMD, y ciertos tipos de cáncer de piel y otros órganos. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle **LUNADIN®**.

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

- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia) que puede producir cansancio y debilidad.
- Constipación, diarrea, náuseas, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, vómitos, calambres musculares, dolores musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, cansancio, retención de líquido incluyendo brazos y piernas.
- Fiebre y síntomas pseudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza y escalofríos.
- Entumecimiento, hormigueo y/o dolores de manos o pies, mareos, temblor, cambios en el sabor de las cosas.
- Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sudoración, falta de aire, náuseas o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio).
- Disminución del apetito.
- Niveles bajos de potasio en la sangre.
- Coágulos en las venas de piernas o brazos que se manifiesta con dolor o hinchazón del miembro afectado (trombosis venosa profunda), coágulos en los pulmones que se manifiesta con dolor de pecho o dificultad para respirar (embolia pulmonar).
- Infecciones de todo tipo.
- Infección del pulmón y de las vías respiratorias altas, dificultad respiratoria.
- Visión borrosa.
- Opacidad en las lentes del ojo (cataratas).
- Insuficiencia renal.
- Aumento en sangre de una proteína asociada a la inflamación (aumento de la proteína C reactiva).
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
- Dolor de cabeza.
- Piel seca.
- Dolor de estómago.
- Cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir (insomnio).
- Inflamación de estómago e intestino.
- Sangrado nasal.

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

- Infección de los senos paranasales (sinusitis).
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos.
- Aumento del dolor y/o del tamaño del tumor, enrojecimiento alrededor del tumor.

IE 2020-16803875-APP-DGA/ANMAT
Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

- Aumento o disminución de la tensión arterial, disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), latido cardíaco rápido o irregular (arritmia).
- Oscurecimiento del color de la piel.
- Erupción cutánea, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel.
- Urticaria, picazón, aumento de la sudoración, deshidratación.
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca, dificultad al tragar.
- Acidez estomacal.
- Retención o incontinencia de orina, orina con sangre.
- Insuficiencia cardíaca que puede manifestarse con dificultad para respirar, retención de líquidos en las piernas, tos.
- Dificultad para tener una erección.
- Accidente cerebrovascular, desmayo.
- Debilidad muscular.
- Hinchazón de las articulaciones.
- Aumento o disminución de la función de la glándula tiroides, niveles bajos de calcio, fosfato o magnesio en la sangre.
- Depresión.
- Dificultad para escuchar, sordera.
- Alteraciones en las enzimas hepáticas.
- Alteración del equilibrio, alteraciones en la coordinación de movimientos.
- Zumbido en los oídos (tinnitus).
- Exceso de hierro en el organismo.
- Sed.
- Confusión.
- Dolor dental.
- Pérdida de peso.

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

- Sangrado cerebral (hemorragia intracraneal), infarto cerebral (isquemia cerebral).
- Problemas circulatorios en las extremidades (isquemia periférica).
- Pérdida de la visión.
- Pérdida del deseo sexual (libido).
- Enfermedad renal rara que se caracteriza por la eliminación de grandes cantidades de orina, dolor de huesos y debilidad (síndrome de Fanconi).
- Dolor y distensión abdominal, y diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (colitis, tiflitis).
- Daño de los túbulos del riñón (necrosis tubular renal) que pueden causar insuficiencia renal aguda.
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar.
- Algunos tipos de cáncer de piel (carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide de piel).
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picazón, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica.

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

- Reacción alérgica grave que puede comenzar como una erupción en una zona limitada de la piel, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- Síndrome de lisis tumoral, una complicación del tratamiento para el cáncer secundaria a los productos de destrucción de células tumorales. Pueden incluir: niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que pueden generar 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):

- Inflamación del páncreas (pancreatitis) que se manifiesta con dolor repentino e intenso en la zona del estómago que se extiende a la espalda, náuseas, vómitos y en algunos casos fiebre.
- Silbidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación de los pulmones (neumonitis intersticial).
- Trastornos hepáticos (fallo hepático agudo, hepatitis) que se manifiesta con pigmentación amarilla en la piel y los ojos (ictericia), materia fecal de color pálido, orina de color oscuro, picazón de piel, erupción cutánea, dolor o distensión del estómago; estos pueden ser síntomas de daño en el hígado (trastorno hepático).

- Se han observado casos raros de destrucción del tejido muscular (rabdomiólisis) que pueden asociarse a dolor, debilidad o hinchazón muscular. El riesgo es mayor cuando se administra **LUNADIN®** con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de manchas en la piel, dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino (perforación gastrointestinal) que puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en la materia fecal o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (se presenta con una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B.
- Erupción diseminada, fiebre, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de un tipo de glóbulos blancos que se asocia a alergias (eosinofilia), nódulos linfáticos agrandados y efectos sobre otros órganos (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, también conocida como DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos). Deje de utilizar Lenalidomida si desarrolla estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica inmediatamente. (Ver también la sección 2).

Estos no son todos los posibles efectos adversos de **LUNADIN®**. Consulte a su médico para más información sobre los efectos adversos.

5. Sobredosificación con **LUNADIN®**

No hay experiencia específica en el manejo de una sobredosis de Lenalidomida en pacientes con MM, SMD, LCM, LF o LZM. Las reacciones adversas principales informadas fueron prurito, urticaria, erupción cutánea y aumento de transaminasas hepáticas. En estudios clínicos, la toxicidad limitante de la dosis fue neutropenia y trombocitopenia. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

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

6. ¿Cómo debo conservar **LUNADIN®**?

Conserve **LUNADIN®** en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

No utilice **LUNADIN®** después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice **LUNADIN®** si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida.

7. Información adicional de **LUNADIN®**

Composición de **LUNADIN®**

Las cápsulas de **LUNADIN®** contienen 5 mg, 10 mg, 15 mg o 25 mg de Lenalidomida y están disponibles como cápsulas de gelatina para administración oral.

Los componentes inactivos de las cápsulas de **LUNADIN®** son: lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Presentación de **LUNADIN®**

Los envases contienen 7, 21, 28, 100*, 126*, 168*, 210* y 280* cápsulas.

* Uso hospitalario exclusivo.

Puede ser que no todas las presentaciones estén comercializadas.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

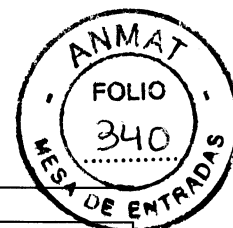
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

IF-2020-16803875-APN-DG-ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.
ALBERTO PÓDOLSKI de 340 APODERADO
Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.



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



TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 56.952

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARRIOS
APODERADO

IE-2020-16803875-AR-EDCA#ANMAT

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16417079 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:45:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.03 19:46:09 -03:00