



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-222-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 11 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000196-17-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000196-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma BIOSIDUS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BIOLIMID y nombre/s genérico/s LENALIDOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOSIDUS S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 01/11/2017 16:47:29, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 01/11/2017 16:47:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 03/07/2017 11:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF - 03/07/2017 11:12:35.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma BIOSIDUS S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 01/11/2017 16:47:29 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000196-17-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.11 17:11:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.11 17:11:40 -0300

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### BIOLIMID LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 MG CAPSULAS DURAS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- **Este medicamento se le ha recetado a usted solamente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlas, aún cuando los síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.**
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Biolimid y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Biolimid
3. Cómo tomar Biolimid
4. Los posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar Biolimid
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Biolimid**

Biolimid contiene la sustancia activa "Lenalidomida". Este medicamento pertenece al grupo de medicamentos que afectan la forma en que funciona el sistema inmune.

#### **Para qué se utiliza**

Biolimid se utiliza en adultos para:

1. Mieloma Múltiple (MM)
2. Síndromes Mielodisplásicos (SMD)
3. Mieloma de células de manto (LCM)

#### **Mieloma Múltiple (MM)**

Es un tipo de cáncer que afecta a ciertos tipos de glóbulos blancos, llamadas células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican, quedando fuera de control. Esto puede dañar los huesos y riñones.

El Mieloma Múltiple generalmente no se puede curar. Sin embargo, los síntomas y señales pueden reducirse o desaparecer por un período de tiempo. Esto se llama "remisión".

#### **Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico – en pacientes que han tenido trasplante autólogo de médula ósea**

Biolimid se utiliza por sí solo como terapia de mantenimiento después de que los pacientes se hayan recuperado lo suficiente tras un autotrasplante de médula ósea.

## Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico - en pacientes que no se pueden tratar con trasplante de médula ósea

Biolimid se toma con otros medicamentos

- Medicamento antiinflamatorio llamado "dexametasona"
- Medicamento quimioterápico llamado "melfalán" y
- Medicamento inmunosupresor llamado "prednisona"

Usted puede tomar estos otros medicamentos al principio del tratamiento y después continuar tomando Biolimid

Si usted tiene 75 años o más o tiene moderados a severos problemas de riñón, su doctor lo revisara cuidadosamente antes de empezar con el tratamiento.

## Mieloma Múltiple – en pacientes que recibieron tratamiento previo

Biolimid se toma junto con un medicamento antiinflamatorio llamado dexametasona.

Biolimid puede detener los signos y síntomas de mieloma múltiple que está empeorando. Y también se demostró el retraso del mieloma múltiple después de retomar el tratamiento.

## **Síndromes Mielodisplásico (SMD)**

SMD son una colección de diferentes enfermedades de médula ósea y sangre. Las células sanguíneas se vuelven anormales y no funcionan bien. Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas que incluyen un bajo recuento de glóbulos rojos (anemia), que requieren tratamiento con transfusiones de sangre y que generan riesgos de infección.

Biolimid se usa como único medicamento para tratar pacientes adultos que tienen diagnosticado SMD, donde se aplica lo siguiente:

- Usted necesita transfusiones regulares de sangre para tratar el nivel bajo de células sanguíneas rojas (anemia dependiente de transfusión)
- Tiene células anormales en la médula ósea llamadas "anomalía citogénica de deleción del 5q aislada". Esto significa que su cuerpo no fabrica células sanguíneas sanas.
- Recibió otros tratamientos previamente, y no fueron adecuados o no funcionaron muy bien.

Biolimid puede aumentar el número de glóbulos rojos sanos que el cuerpo produce al reducir el número de células anormales.

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

## **Linfoma de células de manto (LCM)**

LCM es un cáncer de una parte del sistema inmune (el tejido linfático). Esto afecta a un tipo de células blancas llamadas Linfocitos-B o células-B. El LCM es una

enfermedad donde las células-B crecen en forma incontrolada y proliferan en el tejido linfático, médula ósea y en la sangre.

Biolimid es usado solo para tratar pacientes adultos que ya fueron tratados con otras medicinas previamente.

### **Como actúa Biolimid**

Biolimid trabaja afectando el sistema inmune y atacando directamente el cáncer. Actúa de diferentes formas:

- Deteniendo el desarrollo de células cancerosas
- Deteniendo el crecimiento de vasos sanguíneos en el cáncer
- Estimulando a parte del sistema inmune a atacar las células cancerígenas

## **2. Lo que usted necesita saber antes de tomar Biolimid**

### **No tome Biolimid**

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **ya que se espera que Biolimid sea perjudicial para el feto.**
- Si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo. Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- Si es alérgico a lenalidomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

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

### **Advertencias y precauciones**

#### **Consulte a su médico antes de empezar a tomar Biolimid si:**

- ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias
- tiene algún signo de infección, como tos o fiebre
- tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zoster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con Biolimid puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B
- tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de Biolimid
- ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida (otro medicamento empleado para tratar el mieloma múltiple), como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios

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

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

### **Análisis y pruebas**

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

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

### **Para pacientes con LCM que toman Biolimid**

Su médico debe solicitar que le hagan un análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las 8 primeras semanas del tratamiento (2 ciclos de tratamiento)
- Después cada 2 semanas en ciclos de 3 y 4. Después de esto sucederá al comienzo de cada ciclo
- Y al menos 1 cada mes

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

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

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

### **Donación de sangre**

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

### **Niños y adolescentes**

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

### **Personas de edad avanzada y personas con problemas renales**

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

## **Otros medicamentos y Biolimid**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Biolimid puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Biolimid.

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

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

## **Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres**

### **Embarazo**

#### Mujeres que toman Biolimid

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

#### Hombres que toman Biolimid

- Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Biolimid, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.
- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

### **Lactancia**

No debe amamantar mientras tome Biolimid, ya que se desconoce si Biolimid pasa a la leche materna en humanos.

### **Anticoncepción**

#### Para las mujeres que toman Biolimid

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

Si puede quedarse embarazada:

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

Y

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



### Para los hombres que toman Biolimid

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Biolimid contiene lactosa**

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

### **3. Cómo tomar Biolimid**

Biolimid se lo debe administrar un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple o de síndromes mielodisplásicos y del linfoma de células del manto.

- Cuando BIOLIMID es empleado para tratar el mieloma múltiple en pacientes que no pueden ser tratados con un trasplante de médula o que se han sometido a otros tratamientos previos, se lo administra con otra medicina. Cuando BIOLIMID es empleado para tratar mieloma múltiple en pacientes que han tenido un trasplante de médula o para tratar pacientes con Síndrome Mielodisplásico o Linfoma de Células del Manto, se toma solo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Biolimid indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Si está tomando Biolimid 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**

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

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

### **Cuánto Biolimid tomar**

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:

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

### **Cómo y cuándo tomar Biolimid**

- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.

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

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 Biolimid**

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

#### **Si toma más Biolimid del que debe**

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

#### **Si olvidó tomar Biolimid**

Si olvida tomar Biolimid a su hora habitual y:

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

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

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

Biolimid puede reducir el número de glóbulos blancos (células de la sangre que combaten las infecciones) y también de plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre), lo que puede dar lugar a trastornos hemorrágicos, por ej., hemorragia nasal y moratones. Biolimid también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

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

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

#### **A continuación se incluyen 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 Biolimid. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle Biolimid.

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

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

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

- Infección de los senos paranasales (sinusitis) que rodean de la nariz
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos
- Aumento del dolor, tamaño del tumor, enrojecimiento alrededor del tumor
- Aumento o disminución de la tensión arterial, latido cardiaco lento, rápido o irregular
- Oscurecimiento del color de la piel
- Erupciones cutáneas, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel
- Urticaria, picor, aumento de la sudoración, deshidratación
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca, dificultad al tragar
- Acidez de estómago
- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual (que puede ser un síntoma de insuficiencia renal), sangre en la orina
- Dificultad respiratoria especialmente al acostarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardiaca).
- Dificultad para tener una erección
- Ictus, desmayo
- Debilidad muscular

- Hinchazón de las articulaciones
- Cambios en la hormona tiroidea en la sangre, niveles bajos de calcio, fosfato o magnesio en la sangre
- Depresión
- Sordera
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos
- Pitidos en los oídos (tinnitus)
- Exceso de hierro en el organismo
- Sed
- Confusión
- Dolor dental
- Pérdida de peso

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

- Hemorragia en el interior del cráneo
- Problemas circulatorios
- Pérdida de la visión
- Pérdida del deseo sexual (libido)
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi)
- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis)
- Orinar mucho más o mucho menos de lo habitual, lo que puede ser un síntoma de un tipo de problema renal (llamado necrosis tubular renal)
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar
- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica

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

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

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

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del abdomen y/o espalda, que dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas.
- Silbidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación del tejido de los pulmones.

- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del abdomen; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (trastorno hepático).
- Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra Biolimid con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la "culebrilla", una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).

Si alguno de estos efectos le afecta de forma grave, **informe a su médico**. Si usted experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye otros posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

## 5. Cómo almacenar Biolimid

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister. La fecha de caducidad es el último día de ese mes. Conservar a temperatura ambiente (hasta 25°C), en su estuche original. No utilice ningún envase que esté dañado o muestra signos de deterioro. No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Contenido de Biolimid

#### **Biolimid 5 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida, Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio.  
Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio, Gelatina.

#### **Biolimid 10 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida, Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio.  
Componentes de la cápsula: Verde FD&C, Amarillo FD&C, Dióxido de titanio, Gelatina.

#### **Biolimid 15 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida, Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio.

Componentes de la cápsula: Azul brillante, Dióxido de titanio, Gelatina.

**Biolimid 25 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida, Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio.

Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio, Gelatina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

**Farmacovigilancia:**

Informar cualquier evento adverso a la unidad de Farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.

[farmacovigilancia@biosidus.com.ar](mailto:farmacovigilancia@biosidus.com.ar)

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA Y PRESENTA PLAN DE GESTION DE RIESGO**

Certificado N°

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Octubre 2017

**Biosid  
us S.A.**

Firmado digitalmente por  
Biosidus S.A.  
Nombre de reconocimiento  
(DN): serialNumber=CUIT  
30598117094, c=AR,  
ou=Directorio, cn=Biosidus  
S.A.  
Fecha: 2017.10.13 15:25:46

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



SECCHIARI Sergio Daniel  
CUIL 20119280827



## PROYECTO DE PROSPECTO

### BIOLIMID LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 MG CAPSULAS DURAS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FORMULA

##### **Biolimid 5 mg:**

Cada cápsula dura contiene: lenalidomida 5,00 mg, Lactosa anhidra 147,00 mg; Celulosa microcristalina 40,00 mg; Croscarmelosa sódica 6,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg. Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 1,83 mg, Gelatina 61,17 mg.

##### **Biolimid 10 mg:**

Cada cápsula dura contiene: lenalidomida 10,00 mg, Lactosa anhidra 294,00 mg; Celulosa microcristalina 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg. Componentes de la cápsula: Verde FD&C #3 0,02 mg, Amarillo FD&C #6 0,06 mg, Dióxido de titanio 1,55 mg, Gelatina 96,37 mg.

##### **Biolimid 15 mg:**

Cada cápsula dura contiene: lenalidomida 15,00 mg, Lactosa anhidra 289,00 mg; Celulosa microcristalina 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg. Componentes de la cápsula: Azul brillante 0,21 mg, Dióxido de titanio 2,23 mg, Gelatina 95,56 mg.

##### **Biolimid 25 mg:**

Cada cápsula dura contiene: lenalidomida 25,00 mg, Lactosa anhidra 200,00 mg; Celulosa microcristalina 159,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg. Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 2,85 mg, Gelatina 95,15 mg.

#### INDICACIONES

##### **Mieloma Múltiple (MM)**

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

BIOLIMID en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

##### **Síndrome mielodisplásico (SMD)**

BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o riesgo intermedio 1 vinculados con

una anomalía citogenética de delección cuando otras opciones terapéuticas resultaron insuficientes o inadecuadas.

### **Linfoma de células del manto (LCM)**

BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de células del manto (LCM) recidivante o refractario.

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

Inmunomodulador (ATC: L04AX04).

### **Propiedades Farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

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

En Síndrome Mielodisplásico (SMD) con delección 5q, lenalidomida mostró inhibir en forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células Del (5q). Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente del complejo enzimático Cullin-RING E3 ubiquitin ligasa, que incluye la proteína reparadora de uniones 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 posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

### **POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION**

El tratamiento con BIOLIMID debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer

Para todas las indicaciones que se describen a continuación:

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



- Si transcurrieron menos de 12 horas desde el olvido de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

### **Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico:**

#### ***Mantenimiento con Lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés).***

El mantenimiento con lenalidomida debe iniciarse después de una adecuada recuperación hematológica posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes sin evidencia de progresión. No debe iniciarse el tratamiento con Lenalidomida si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC) es  $< 1.0 \times 10^9/L$ , y/o el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/L$ .

#### **Dosis recomendada**

La dosis inicial recomendada es 10 mg de lenalidomida una vez al día administrada por vía oral en forma continuada (en los días 1 al 28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta progresión de la enfermedad o intolerancia. Después de tres ciclos de mantenimiento con lenalidomida, la dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día por vía oral si es tolerada.

- Etapas de reducción de la dosis

	<i>Dosis Inicial (10 mg)</i>	<i>Si la Dosis Aumenta (15 mg)<sup>a</sup></i>
Nivel de dosis 1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis 2	5 mg (días 1 – 21 cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis 3	NA	5 mg (días 1 – 21 cada 28 días)
	No administrar dosis por debajo de 5 mg (días 1-21 cada 28 días)	

a : Después de 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

- Trombocitopenia

<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Disminuyen a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpir la administración de BIOLIMID
Regresan a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reducir al nivel de dosis 1, una vez por día.
Para cada disminución subsecuente por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpir la administración de BIOLIMID
Regresan a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reiniciar el tratamiento al nivel de dosis inmediato anterior una vez al día.

- Neutropenia

<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada<sup>a</sup></b>
--------------------------------	---------------------------------------

Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/L$	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis 1, una vez al día.
Para cada caída posterior debajo de $<0,5 \times 10^9/L$	Interrumpir tratamiento con BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis inmediato anterior una vez al día

a: Si la neutropenia es la única toxicidad observada a cualquier nivel de dosis, de acuerdo a criterio médico, se pueden suministrar Factores de Crecimiento de las Colonias Granulocíticas (G-CSF) y mantener sin variaciones el nivel de dosis.

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

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

**Dosis recomendada**

La dosis inicial recomendada de BIOLIMID es 25 mg, por vía oral, una vez al día en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

• Etapas de reducción de la dosis

	LENALIDOMIDA <sup>a</sup>	DEXAMETASONA <sup>a</sup>
<b>Dosis inicial</b>	25 mg	40 mg
Nivel de dosis 1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis 2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis 3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis 4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis 5	2,5 mg	NA

a: la reducción de la dosis para ambos productos puede manejarse en forma independiente.

• Trombocitopenia

Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Disminuyen a $<25 \times 10^9/L$	Interrumpir la administración de BIOLIMID durante el resto del ciclo <sup>a</sup>
Regresan a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

<sup>a</sup> Si se produce una Toxicidad Limitante de la Dosis (TLD) después del día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de Lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.

• Neutropenia

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Disminuyen por primera vez a	Interrumpir la administración de

<0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	BIOLIMID.
Regresan a $\geq 1 \times 10^9$ /L y la única toxicidad observada es neutropenia.	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID a la dosis inicial una vez al día
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L y se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis 1, una vez al día
Para cada caída posterior por debajo de <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir tratamiento con BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

En los casos de toxicidad hematológica se puede retomar el tratamiento con la dosis de lenalidomida correspondiente el nivel inmediato superior (hasta la dosis inicial) de acuerdo a la mejoría en el funcionamiento de la médula ósea (sin que haya toxicidad hematológica por al menos dos ciclos consecutivos: RAN  $\geq 1,5 \times 10^9$ /L con un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9$ /L al inicio del nuevo ciclo).

***Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona seguido de mantenimiento con Lenalidomida en pacientes que no son candidatos para un trasplante.***

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

***Dosis recomendada***

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de Lenalidomida por día, por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos; 0,18 mg/kg de Melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de Prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con 10 mg/día de Lenalidomida una vez al día, por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

***• Etapas de reducción de la dosis***

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis 1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis 2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis 3	2,5 mg	--	0,25 mg/kg

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

• Trombocitopenia

Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen por primera vez a $<25 \times 10^9$ /L	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 25 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID y Melfalán al nivel de dosis 1.
Para cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9$ /L	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 30 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día.

• Neutropenia

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen por primera vez a $<0,5 \times 10^9$ /L <sup>a</sup>	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L y la única toxicidad observada es neutropenia.	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID a la dosis inicial una vez al día.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L y se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis 1, una vez al día.
Para cada caída posterior debajo de $<0,5 \times 10^9$ /L	Interrumpir tratamiento con BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo, una vez al día

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

**Mieloma Múltiple con al menos un tratamiento previo**

El tratamiento con lenalidomida no deberá iniciarse si RAN  $< 1.0 \times 10^9$ /L, y/o si el recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9$ /L, o si, debido a la infiltración de la médula ósea por las células plasmáticas, el recuento de plaquetas es  $< 30 \times 10^9$ /L.

**Dosis recomendada**

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida por día, por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento y en los ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

• *Etapas de reducción de la dosis*

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

• Trombocitopenia

Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen por primera vez a $< 30 \times 10^9$ /L	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 30 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis 1.
Para cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9$ /L	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 30 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día. No administrar menos de 5 mg por día.

• Neutropenia

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen por primera vez a $< 0,5 \times 10^9$ /L	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L y la única toxicidad observada es neutropenia.	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID a la dosis inicial una vez al día.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L y se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis 1, una vez al día.
Para cada caída posterior debajo de $< 0,5 \times 10^9$ /L	Interrumpir tratamiento con BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 1, 2 o 3) una vez al día. No administrar menos de 5 mg por día.

**Síndrome mielodisplásico (SMD):**

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

Dosis recomendada

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

• Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	10 mg por día en los días del 1 al 21, cada 28 días
---------------	---

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

• Trombocitopenia

Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Disminuyen a $< 25 \times 10^9 /L$	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 25 \times 10^9 /L$ a $< 50 \times 10^9 /L$ en al menos 2 ocasiones por $\geq 7$ días o cuando el recuento de plaquetas es $\geq 50 \times 10^9 /L$ en cualquier momento	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis inmediato inferior (nivel de dosis 1, 2 o 3).

• Neutropenia

Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Disminuyen a $< 0,5 \times 10^9 /L$	Interrumpir la administración de BIOLIMID.
Regresan a $\geq 0,5 \times 10^9 /L$	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al nivel de dosis inmediato inferior (nivel de dosis 1, 2 o 3).

Suspensión de BIOLIMID

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

Linfoma de células del manto (LCM):

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de BIOLIMID es 25 mg por día, por vía oral, en los días 1-21 en ciclos repetidos de 28 días.

• *Etapas de reducción de la dosis*

Dosis inicial	25 mg por día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis 1	20 mg por día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis 2	15 mg por día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis 3	10 mg por día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis 4	5 mg por día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis 5	5 mg cualquier otro día de 1 a 21, cada 28 días

• Trombocitopenia

<b>Cuando las plaquetas:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen por primera vez a $< 50 \times 10^9$ /L	Interrumpir la administración de BIOLIMID y realizar un recuento sanguíneo completo por lo menos cada 7 días.
Regresan a $\geq 60 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 1).
Para cada caída subsecuente a $< 50 \times 10^9$ /L	Interrumpir el tratamiento con BIOLIMID y realizar un recuento sanguíneo completo por lo menos cada 7 días.
Regresan a $\geq 60 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2, 3, 4 o 5). No dosificar por debajo del nivel de dosis 5.

• Neutropenia

<b>Cuando los neutrófilos:</b>	<b>Acción recomendada:</b>
Caen a $< 1 \times 10^9$ /L por al menos 7 días o, Caen a $< 1 \times 10^9$ /L con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5$ °C) o, Caen a $< 0,5 \times 10^9$ /L	Interrumpir el tratamiento con BIOLIMID y realizar un recuento sanguíneo completo por lo menos cada 7 días.
Regresan a $\geq 1 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 1).
Para cada caída subsecuente a $< 1 \times 10^9$ /L por al menos 7 días o caída a $< 1 \times 10^9$ /L con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5$ °C) o caída a $< 0,5 \times 10^9$ /L	Interrumpir el tratamiento con BIOLIMID.
Regresan a $\geq 1 \times 10^9$ /L	Reiniciar el tratamiento con BIOLIMID al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2, 3, 4 o 5). No dosificar por debajo del nivel de dosis 5.

• *Reacción de exacerbación tumoral*

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

Para todas las indicaciones en caso de toxicidad:

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

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

#### Poblaciones especiales

- Población pediátrica

BIOLIMID no debe utilizarse en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta los 18 años debido a motivos de seguridad.

- Ancianos

Según datos publicados, lenalidomida ha sido utilizada en estudios clínicos en pacientes de hasta 91 años con Mieloma Múltiple, de hasta 95 años con Síndrome mielodisplásico, y de hasta 88 años en Linfoma de células del manto. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar la función renal disminuida, deben tomarse precauciones en la selección de la dosis y monitorear la función renal.

#### *Pacientes con Mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos a trasplante:*

Pacientes con Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado de 75 años de edad o mayores deben ser adecuadamente evaluados antes de considerar el tratamiento. Para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con Dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada uno de los 28 días del ciclo de tratamiento.

No se proponen ajustes de dosis para pacientes mayores a 75 años que son tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado de 75 años o mayores que hayan recibido lenalidomida, hay una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que llevan a la discontinuación del tratamiento.

La terapia combinada de lenalidomida es menos tolerada en los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado mayores de 75 años comparado con la población más joven. Una alta tasa de estos pacientes discontinuó el tratamiento debido a la intolerancia (en comparación con pacientes menores a 75 años).

#### *Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo.*

El porcentaje de pacientes con Mieloma múltiple de 65 años o mayores no fue significativamente diferente entre el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona y el grupo tratado con placebo/dexametasona. No se observaron diferencias en seguridad y eficacia entre estos pacientes y los



jóvenes, pero no se puede descartar una mayor predisposición de estos pacientes respecto a los jóvenes.

*Síndrome mielodisplásico.*

No se observaron diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes con Síndrome mielodisplásico mayores de 65 años tratados con lenalidomida y los pacientes más jóvenes.

*Linfoma de células del manto.*

No se observaron diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes con Linfoma de células del manto mayores de 65 años tratados con lenalidomida y los pacientes más jóvenes.

Ajuste por Insuficiencia Renal:

Lenalidomida se excreta sustancialmente por vía renal. Los pacientes con mayor grado de insuficiencia renal pueden tener disminuida la tolerancia al tratamiento. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se recomienda monitorear la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y Mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico o Linfoma de células del manto no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia Renal Terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento. No hay experiencia en ensayos clínicos de fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

• *Mieloma múltiple*

<b>Función renal (CLcr)</b>	<b>Ajustes de la dosis</b> (Días 1-21 de los ciclos, repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, no requiere diálisis)	15 mg cada dos días
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

<sup>1</sup> La dosis puede elevarse a 15 mg una vez al día luego de 2 ciclos si los pacientes no responden al tratamiento y lo está tolerando.

• *Linfoma de células del manto*

<b>Función renal (CLcr)</b>	<b>Ajustes de la dosis</b> (Días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ( $30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min, no requiere diálisis)	15 mg cada dos días
Insuficiencia renal terminal	5 mg una vez al día. En los días

(CLcr < 30 mL/min, requiere diálisis)

de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis

<sup>1</sup> La dosis puede escalar a 15 mg por día luego de 2 ciclos, si el paciente no responde al tratamiento y lo está tolerando.

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

#### Insuficiencia hepática

Lenalidomida no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no hay recomendaciones específicas de dosificación.

#### Método de administración

Uso oral.

Las cápsulas de BIOLIMID deben tomarse a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticar. Deben tragarse enteras, preferentemente con agua, con o sin alimentos.

Se recomienda presionar sólo en uno de los extremos de la cápsula para retirarla del blíster, para reducir el riesgo de que se deforme o rompa.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Embarazo.
- Mujeres con potencial para quedarse embarazadas a menos que se cumpla el Plan de prevención de embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Advertencia sobre el embarazo**

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

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

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

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

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

\*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.

### Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos publicados han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano en concentraciones extremadamente bajas durante el tratamiento, y es indetectable en el semen 3 días después de interrumpir el tratamiento en sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta poblaciones especiales con prolongado tiempo de eliminación debido a fallas renales, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

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

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

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

### Anticoncepción

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

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con Mieloma múltiple que toman lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con Síndrome mielodisplásico y con Linfoma de células del manto que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con Dexametasona.

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

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

### Pruebas de embarazo

En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/mL, bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continúa. Idealmente, la prueba de embarazo, su prescripción y dispensación deben realizarse el mismo día. Lenalidomida se

debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

#### *Antes de iniciar el tratamiento*

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

#### *Seguimiento y finalización del tratamiento*

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

#### **Precauciones adicionales**

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al médico al final del tratamiento para un descarte seguro y amigable con el medio ambiente.

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

#### Material educativo, prescripción y restricciones de dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a Lenalidomida, el Titular de la Autorización de Comercialización distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de Lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y a la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, sobre el riesgo teratógeno y las estrictas medidas de prevención del embarazo como se especifican en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material educativo apropiado, la tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente. En colaboración con la Autoridad Nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución controlada a nivel nacional. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta de paciente y/o una herramienta equivalente para controles de prescripción y/o de dispensación, y la recolección de datos detallados relacionados con la indicación a fin de vigilar estrechamente el uso fuera de indicación dentro del territorio nacional.

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

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

## Otras advertencias y precauciones especiales de uso

### *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 (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

### *Eventos tromboembólicos venosos y arteriales*

En los pacientes con Mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). Se observó tromboembolismo venoso en menor medida con lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona.

En pacientes con mieloma múltiple, Síndrome mielodisplásico y con Linfoma de células del manto, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció también con un riesgo menor de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]) que en los pacientes con Mieloma Múltiple tratados con lenalidomida en terapia de combinación.

En los pacientes con mieloma múltiple la combinación de lenalidomida con dexametasona se asocia a un riesgo aumentado de tromboembolia arterial (predominantemente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular). Se observó que resultan de menor grado cuando la lenalidomida se combina con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolia arterial es menor en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en aquellos pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia de combinación.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo conocidos, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo: fumar, hipertensión e hiperlipidemia). La administración en conjunto con agentes eritropoyéticos o una historia previa de eventos tromboembólicos, puede incrementar el riesgo trombótico en estos pacientes.

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

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

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

#### Neutropenia y trombocitopenia

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

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente los episodios febriles que presenten. Pacientes y médicos son advertidos de observar todos los síntomas y signos de sangrado incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes recibiendo concomitantemente productos medicinales que puedan inducir sangrado. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

- *Mieloma múltiple recientemente diagnosticado : pacientes que han recibido trasplante autólogo de células madre tratados con lenalidomida de mantenimiento*

En dos estudios publicados donde se evaluaba el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado y que habían sido autotrasplantados, se observó neutropenia de Grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos placebo. La neutropenia febril de Grado 4 fue reportada con frecuencias similares en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparada con los grupos placebo en ambos estudios. Los pacientes son advertidos de informar inmediatamente los episodios febriles dado que puede requerir de una interrupción del tratamiento y/o una reducción de la dosis. Trombocitopenia de Grados 3 o 4 se observó con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparados con los grupos placebo en los estudios donde se evaluaba el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado y que habían sido autotrasplantados. Los pacientes y los médicos son advertidos de estar atentos a cualquier signo o síntoma de sangrado, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes que están recibiendo concomitantemente medicamentos que puedan inducir el sangrado.

- *Mieloma múltiple recientemente diagnosticado : pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con bajas dosis de dexametasona*

En un estudio publicado se observó Neutropenia de Grado 4 en los grupos tratados con lenalidomida en combinación con bajas dosis de dexametasona,

en relación con los grupos control (8,5% en el grupo con tratamiento continuo [Rd] y el grupo con tratamiento por 18 ciclos de 4 semanas cada uno [Rd18], comparados con el 15% observado en el grupo melfalán/prednisona/talidomida). Los episodios de Neutropenia febril Grado 4 fueron consistentes con los grupos control (0,6% en el Rd y Rd18 de pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona comparados con 0,7% de los pacientes tratados con melfalán/prednisona/talidomida). Trombocitopenia de Grado 3 o 4 se observó en menor proporción en los Grupos Rd y Rd18 que en el grupo control (8,1% vs 11,1% respectivamente).

- *Mieloma múltiple recientemente diagnosticado : pacientes que nos son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona*

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en estudios clínicos publicados de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados se asocia con una alta incidencia de neutropenia de Grado 4. No se observaron casos frecuentes de neutropenia febril de Grado 4. La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple se asocia a una alta incidencia de trombocitopenia de Grado 3 o 4.

- *Mieloma múltiple en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.*

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4. En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4.

- *Síndromes mielodisplásicos*

El tratamiento con lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos está asociado con una mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

- *Linfoma de células del manto*

El tratamiento con lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto está asociado con una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes del grupo de control.

#### *Infección con o sin neutropenia*

Los pacientes con Mieloma Múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con melfalán, prednisona y talidomida en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que han sido autotrasplantados. Infecciones de Grado 3 o 4 se producen dentro del contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos por infecciones deben ser monitoreados de cerca. Se debe advertir a todos los pacientes que deben



acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han reportado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluyendo casos graves de reactivación de herpes zoster o virus de la Hepatitis B (VHB). Muchos de los casos de reactivación de herpes zoster resultaron en una diseminación del mismo, meningitis por herpes zoster o herpes zoster oftálmico, lo cual requiere una detención temporaria o una discontinuación permanente del tratamiento con lenalidomida y un adecuado tratamiento antiviral.

La reactivación de la Hepatitis B ha sido raramente reportada en pacientes recibiendo tratamiento con lenalidomida que habían sido previamente infectados por el VHB. Algunos de estos casos progresaron a falla hepática aguda lo cual resultó en una discontinuación de la lenalidomida y un adecuado tratamiento antiviral. El estado del virus de Hepatitis B debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes con test positivo para la infección por el VHB, se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B.

Deben tomarse precauciones cuando la lenalidomida es aplicada en pacientes previamente infectados con el virus de la hepatitis B, incluyendo pacientes que resultan anti-HBc positivos pero HBsAg negativos. Dichos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos o síntomas de infección activa de HVB a lo largo del tratamiento.

#### Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

#### Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la 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 Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico.

#### Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

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

### Carga tumoral

- Linfoma de células de manto

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

### Muerte temprana

En un estudio publicado hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana; hubo 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (40 %) y 6/28 (21 %).

### Reacción de exacerbación tumoral (RET)

- Linfoma de células del manto

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión  $\geq 7$  cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). Los pacientes de los estudios MCL-002 y MCL-001 que presentaron RET de grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación clínica cuidadosa del paciente individual.

### Reacciones alérgicas

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

### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de Síndrome de Stevens - Johnson y Necrólisis Tóxica Epidérmica. Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ o de NET, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

### Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Biolimid contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa,

deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### Segundas neoplasias malignas primarias (SNMP)

Las segundas neoplasias malignas primarias comprenden neoplasias no invasivas de células basales o cáncer de células escamosas de la piel. En los mielomas múltiples recientemente diagnosticados se ha observado un aumento en la tasa de las segundas neoplasias malignas primarias a nivel hematológico en pacientes que reciben lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. También se ha observado un aumento de la incidencia de tumores sólidos como segunda neoplasia maligna primaria en los pacientes recibiendo lenalidomida por 9 ciclos en combinación con melfalán y prednisona. En pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión de la enfermedad o por 18 meses la tasa de segundas neoplasias malignas hematológicas no resultó superior a lo de los pacientes tratados con talidomida, melfalán y prednisona. En cuanto a los tumores sólidos se observó un leve aumento en la incidencia en los pacientes tratados con lenalidomida y en combinación con prednisona hasta progresión de la enfermedad o por 18 meses respecto a los pacientes tratados con talidomida, melfalán y prednisona.

El riesgo aumentado de segundas neoplasias malignas primarias asociadas a la lenalidomida es relevante también en el contexto de los mielomas múltiples recientemente diagnosticados después del trasplante de células madre de médula ósea. Aunque el riesgo no se encuentra completamente caracterizado, debe tenerse en cuenta a la hora de considerar la administración de lenalidomida. Las neoplasias malignas observadas fueron las Leucemia Mieloide Aguda, el Síndrome Mielodisplásico y malignidades de las células B, incluyendo el Linfoma de Hodgkin.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de Segundas Neoplasias Malignas Primarias hematológicas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

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

#### • Cariotipo

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de delección (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6 %). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional. Como consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de lenalidomida cuando el SMD está asociado a la delección (5q) y a una citogenética compleja.

#### • Estado de TP53

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

#### Progresión a otras neoplasias malignas en el linfoma de células del manto

En el linfoma de células del manto, la LMA, las neoplasias malignas de células B y el cáncer de piel no melanoma (CPNM) constituyen riesgos potenciales.

#### *Trastornos hepáticos*

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en terapia combinada: falla hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

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

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

#### • *Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico*

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

### Cataratas

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

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

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

Anticonceptivos orales: No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Warfarina: La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de lenalidomida no tiene efecto sobre la farmacocinética de una única dosis de R y S Warfarina. La co- administración de una dosis única de 25 mg de Warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida.

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

### Digoxina

La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14 %, con un IC (intervalo de confianza) del 90 % [0,52 %- 28,2 %]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

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

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

### Interacciones con Inhibidores de la Glicoproteína P (P-gp)

*In vitro* la lenalidomida es sustrato de P-gp pero no resulta un inhibidor de la misma. La coadministración de múltiples dosis del inhibidor potente de la P-gp, quinidina (600 mg dos veces por día), o del inhibidor moderado /sustrato de la P-gp, temsirolimus (25 mg) no presenta un efecto clínico relevante en la farmacocinética de la lenalidomida (25 mg). La coadministración de la lenalidomida no altera la farmacocinética del temsirolimus.

### **Embarazo y lactancia. Fertilidad.**

Debido al potencial teratógico, se debe prescribir lenalidomida bajo un Programa de Prevención del Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

*Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres*  
Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

### Embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógica 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. Por lo tanto, se espera un efecto teratológico de lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

### Lactancia

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

### Fertilidad

No se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

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

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo,

somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

### REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas:

**Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida como terapia de mantenimiento**

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<u>Muy común</u> Neumonía <sup>*a</sup> , Infección de las vías respiratorias altas, Infección neutropénica, Bronquitis*, Influenza*, Gastroenteritis*, Sinusitis, Nasofaringitis, Rinitis <u>Común</u> Infección*, Infecciones del tracto urinario <sup>o</sup> , Infecciones de las vías respiratorias bajas, Infección pulmonar	<u>Muy Común</u> Neumonía*, Infección neutropénica  <u>Común:</u> Sepsis <sup>tb</sup> , Bacteriemia, Infección pulmonar*, Infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, Bronquitis*, Influenza*, Gastroenteritis*, Herpes zoster*, Infecciones*
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<u>Común</u> Síndrome mielodisplásico <sup>o</sup>	
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>	<u>Muy Común</u> Neutropenia*, Neutropenia febril*, Trombocitopenia*, Anemia, Leucopenias*, Linfopenia	<u>Muy Común</u> Neutropenia*, Neutropenia febril*, Trombocitopenia*, Anemia, Leucopenias*, Linfopenia <u>Común:</u> Pancitopenia*
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>	<u>Muy Común</u> Hipopotasemia,	<u>Común</u> Hipopotasemia, Deshidratación
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<u>Muy Común</u> Parestesia <u>Común</u>	<u>Común</u> Dolor de cabeza

	Neuropatía Periférica <sup>c</sup>	
<b>Trastornos Vascular</b>	<u>Común</u> Embolia pulmonar* <sup>◊</sup>	<u>Común</u> Trombosis venosa profunda* <sup>d</sup>
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	<u>Muy Común</u> Tos <u>Común</u> Disnea*, Rinorrea	<u>Común</u> Disnea*
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	<u>Muy Común</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas. <u>Común</u> Vómitos, Dolor en abdomen superior	<u>Común</u> Diarrea, náuseas, vómitos
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<u>Muy Común</u> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	<u>Común</u> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<u>Muy Común</u> Rash cutáneo, piel seca	<u>Común</u> Rash cutáneo, Prurito
<b>Trastornos Músculo esquelético y del Tejido Conjuntivo</b>	<u>Muy Común</u> Espasmos musculares <u>Común</u> Mialgia, Dolor musculoesquelético	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy Común</u> Fatiga, Astenia, Pirexia	<u>Común</u> Fatiga, Astenia.

#### Referencias:

\* Reacciones adversas reportadas como serias durante estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente que han sido autotrasplantados.

◊ Aplica exclusivamente a reacciones adversas serias a la droga

a: Con el término "Neumonía" se incluyen las siguientes patologías: Bronconeumonía, Neumonía de lóbulos, Neumonía Neumocystis jiroveci, Neumonía, Neumonía klebsiella, Neumonía legionella, Neumonía mycoplásmica, Neumonía pneumocócica, Neumonía estreptocócica, Neumonía viral, Neumonitis, Trastornos pulmonares.

b: Con el término "Sepsis" se incluyen las siguientes patologías: Sepsis bacteriana, Sepsis pneumocócica, Shock séptico, Sepsis estafilocócica.

c: La expresión "Neuropatía periférica" comprende los siguientes términos: Neuropatía periférica, Neuropatía sensorial periférica, Polineuropatía.

d: La expresión "Trombosis venosa profunda" comprende las siguientes patologías: Trombosis venosa profunda, Trombosis, Trombosis venosa.



**Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona, o con melfalán y prednisona**

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<u>Muy común</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Común</u> Sepsis, sinusitis	<u>Común</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluyendo infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<u>Poco común</u> Carcinoma de células basales. Cáncer de células escamosas de la piel	<u>Común</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, Cáncer de células escamosas de piel. <u>Poco común</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>	<u>Muy Común</u> Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia, Trastorno hemorrágico, Leucopenias. <u>Común</u> Pancitopenia, neutropenia febril. <u>Poco común</u> Hemólisis, Anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica.	<u>Muy Común</u> Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia, Leucopenias. <u>Común</u> Neutropenia febril, Pancitopenia, Anemia hemolítica <u>Poco Común</u> Hipercoagulación, Coagulopatía.
<b>Trastorno del Sistema Inmunológico</b>	<u>Poco común</u> Hipersensibilidad	
<b>Trastornos Endocrinos</b>	<u>Común</u> Hipotiroidismo	
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>	<u>Muy Común</u> Hipopotasemia, hiperglucemia,	<u>Común</u> Hipopotasemia, Hiperglucemia,

	Hipocalcemia, Disminución del apetito, Pérdida de peso <u>Común</u> Hipomagnesemia, Hiperuricemia, Deshidratación.	Hipocalcemia, Diabetes mellitus, Hipofosfatemia, Hiponatremia, Hiperuricemia, Gota, Disminución del apetito, Pérdida de peso
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	<u>Muy común</u> Depresión, insomnio <u>Poco común</u> Pérdida de la libido	<u>Común</u> Depresión, insomnio
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<u>Muy Común</u> Neuropatía periférica (excluida neuropatía motora), Mareos, Temblor, Disgeusia, Cefalea <u>Común</u> Ataxia, Alteración del equilibrio	<u>Común</u> Accidente cerebrovascular, Mareos, Síncope <u>Poco común</u> Hemorragia intracraneal, Ataque isquémico transitorio, Isquemia cerebral
<b>Trastornos Oculares</b>	<u>Muy Común</u> Cataratas, Visión borrosa <u>Común</u> Disminución de la agudeza visual	<u>Común</u> Cataratas <u>Poco común</u> Ceguera
<b>Trastornos del oído y Laberinto</b>	<u>Común</u> Sordera (incluyendo hipoacusia), Tinnitus	
<b>Trastornos Cardiacos</b>	<u>Común</u> Fibrilación auricular, Bradicardia <u>Poco común</u> Arritmia, Prolongación del intervalo QT, Aleteo auricular, Extrasístole ventricular	<u>Común</u> Infarto de miocardio (incluido agudo), Fibrilación auricular, Insuficiencia Cardíaca congestiva, Taquicardia, Insuficiencia cardíaca, Isquemia miocárdica
<b>Trastornos Vascular</b>	<u>Muy Común</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <u>Común</u> Hipotensión, Hipertensión, Equimosis.	<u>Muy Común</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia Pulmonar. <u>Común</u> Vasculitis <u>Poco común</u> Isquemia, Isquemia periférica, Trombosis del

		seno venoso intracraneal
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	<u>Muy Común</u> Disnea, Epistaxis	<u>Común</u> Distress respiratorio, Disnea
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	<u>Muy Común</u> Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Dispepsia <u>Común</u> Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica, hemorragia gingival), Sequedad bucal, Estomatitis, Disfagia <u>Poco común</u> Colitis, Caecitis.	<u>Común</u> Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<u>Común</u> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática. <u>Poco común</u> Falla hepática	<u>Común</u> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática, Colestasis <u>Poco común</u> Falla hepática
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<u>Muy Común</u> Exantemas, Prurito. <u>Común</u> Urticaria, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel, Hiperpigmentación de la piel, Eczema, Eritema <u>Poco Común</u> Decoloración de la piel, Reacción de fotosensibilidad.	<u>Común</u> Exantemas
<b>Trastornos Músculo esquelético y del Tejido Conjuntivo</b>	<u>Muy Común</u> Espasmos musculares, Dolor óseo, Malestar músculo esquelético y del tejido conjuntivo, Artralgia. <u>Común</u> Debilidad muscular, Inflamación de las articulaciones, Mialgia	<u>Común</u> Debilidad muscular, Dolor óseo. <u>Poco común</u> Inflamación de las articulaciones
<b>Trastornos Renales</b>	<u>Muy Común</u>	<u>Poco común</u>

<b>y Urinarios</b>	Insuficiencia renal (incluida aguda) <u>Común</u> Hematuria, Retención urinaria, Incontinencia urinaria <u>Poco Común</u> Síndrome de Fanconi atáxico.	Necrosis tubular renal.
<b>Trastornos del Sistema reproductor y mamas</b>	<u>Común</u> Disfunción eréctil.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy Común</u> Fatiga, Edema (incluye edema periférico), Pirexia, Astenia, Síndrome pseudogripal (incluye pirexia, mialgia, tos, dolor muscular esquelético, cefalea y escalofríos). <u>Común</u> Dolor torácico, Letargia	<u>Común</u> Fatiga, Pirexia, Astenia.
<b>Exploraciones Complementarias</b>	<u>Común</u> Aumento de la proteína C reactiva	
<b>Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<u>Común</u> Caídas, Contusión	

**Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con síndrome mielodisplásicos tratados con lenalidomida**

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<u>Muy común</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<u>Muy común</u> Neumonía <u>Común</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluyendo infecciones oportunistas), Bronquitis
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>	<u>Muy Común</u> Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenias	<u>Muy Común</u> Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenias. <u>Común</u>

		Neutropenia febril
<b>Trastornos Endocrinos</b>	<u>Muy Común</u> Hipertiroidismo	
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>	<u>Muy Común</u> Disminución del apetito <u>Común</u> Sobrecarga de hierro, Pérdida de peso	<u>Común</u> Hiperglucemia, Disminución del apetito
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>		<u>Común</u> Alteraciones del estado de ánimo
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<u>Muy Común</u> Migrañas, Cefalea <u>Común</u> Parestesia	
<b>Trastornos Cardíacos</b>		<u>Común</u> Infarto de miocardio agudo, Fibrilación auricular, Insuficiencia Cardíaca
<b>Trastornos Vasculares</b>	<u>Común</u> Hipertensión, Hematoma	<u>Común</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y Embolia pulmonar.
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	<u>Muy Común</u> Eritroaxia	
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	<u>Muy Común</u> Diarrea, Estreñimiento, Dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), Náuseas, Vómitos <u>Común</u> Sequedad de boca, Dipepsia	<u>Común</u> Diarrea, Náuseas, Dolor dental
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<u>Común</u> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	<u>Común</u> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<u>Muy Común</u> Erantemas, Sequedad de la piel, Prurito.	<u>Común</u> Exantemas, Prurito
<b>Trastornos Músculo esquelético y del</b>	<u>Muy Común</u> Espasmos musculares,	<u>Común</u> Dolor de espada

<b>Tejido Conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), Artralgia, Mialgia	
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>		<u>Común</u> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy Común</u> Fatiga, Edema periférico, Síndrome pseudogripal (incluye pirexia, mialgia, fiebre, faringitis, dolor músculo esquelético, cefalea)	<u>Común</u> Pirexia
<b>Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		<u>Común</u> Caídas

**Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida**

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<u>Muy común</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), Nasofaringitis, Neumonía <u>Común</u> Sinusitis	<u>Común</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluyendo infecciones oportunistas), Neumonía
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<u>Común</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Común</u> Reacción de exacerbación tumoral, Cáncer de piel de células escamosas, Carcinoma de células basales
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>	<u>Muy Común</u> Trombocitopenia, Neutropenia, Leucopenias, Anemia <u>Común</u> Neutropenia febril	<u>Muy Común</u> Trombocitopenia, Neutropenia, Anemia <u>Común</u> Neutropenia febril, Leucopenias
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>	<u>Muy Común</u> Disminución del apetito, Pérdida de peso, Hipopotasemia	<u>Común</u> Deshidratación, Hiponatremia, Hipocalcemia

	<u>Común</u> Deshidratación	
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	<u>Común</u> Insomnio	
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<u>Común</u> Disgeusia, Cefalea, Neuropatía periférica	<u>Común</u> Neuropatía sensorial periférica, Letargo
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<u>Común</u> Vértigo	
<b>Trastornos Cardíacos</b>		<u>Común</u> Infarto de miocardio agudo, Insuficiencia Cardíaca
<b>Trastornos Vasculares</b>	<u>Común</u> Hipotensión	<u>Común</u> Trombosis venosa profunda, Embolia Pulmonar, Hipotensión
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>	<u>Muy Común</u> Disnea	<u>Común</u> Disnea
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	<u>Muy Común</u> Diarrea, Estreñimiento, Náuseas, Vómitos <u>Común</u> Dolor abdominal	<u>Común</u> Diarrea, Dolor abdominal, Estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<u>Muy Común</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), Prurito. <u>Común</u> Sudoración nocturna, Sequedad de la piel	<u>Común</u> Exantemas
<b>Trastornos Músculo esquelético y del Tejido Conjuntivo</b>	<u>Muy Común</u> Espasmos musculares, Dolor de espalda <u>Común</u> Artralgia, Dolor en las extremidades, Debilidad muscular	<u>Común</u> Dolor de espada, Debilidad muscular, Dolor en las extremidades, Artralgia.
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>		<u>Común</u> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy Común</u> Fiebre, Astenia, Edema periférico, Síndrome seroagripal (incluye fiebre, tos) <u>Común</u> Ectoparásitos	<u>Común</u> Pirexia, Astenia, Fatiga

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes durante el uso post comercialización en pacientes tratados con Lenalidomida.

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	<u>Frecuencia no conocida:</u> Infecciones virales, incluyendo reactivación del virus herpes zoster y del virus de la Hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida:</u> Infecciones virales, incluyendo reactivación del virus herpes zoster y del virus de la Hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos endócrinos	<u>Común</u> Hipotiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, Perforación gastrointestinal incluyendo perforaciones diverticulares, del intestino delgado y grueso)
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Falla hepática aguda, Hepatitis tóxica, Hepatitis citotóxica, Hepatitis colestática, Hepatitis citotóxica/colestásica mixta	<u>Frecuencia no conocida</u> Falla hepática aguda, Hepatitis tóxica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<u>Poco común</u> Angioedema <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS



Lenalidomida posee un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto puede existir en las formas ópticas activas S(-) y R(+). Se produce como una mezcla racémica.

#### Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva (ABC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La dosificación múltiple no ocasiona acumulación de la droga. Las exposiciones plasmáticas relativas de los enantiómeros S y R de lenalidomida son aproximadamente 56% y 44%, respectivamente.

La co-administración con una comida rica en grasas y en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, resultando en una reducción aproximada del 20% en el ABC y una reducción del 50% en la C<sub>max</sub> en plasma.

Sin embargo, en los principales ensayos publicados de registro de Mieloma Múltiple y de síndrome mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por lo tanto, Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

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

#### Distribución

La unión *in vitro* de (<sup>14</sup>C)-Lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de unión a proteínas plasmáticas del 23 % en los pacientes con Mieloma Múltiple y del 29 % en voluntarios sanos.

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

#### Metabolismo y eliminación

Los resultados de un estudio de metabolismo *in vitro* en humanos publicado, indican que lenalidomida no es metabolizada por las enzimas del CYP450, lo cual sugiere que la administración de lenalidomida con cualquier medicamento inhibidor del CYP450 no producirá ninguna interacción medicinal en humanos.

Estudios *in vitro* publicados indican que lenalidomida no posee efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, lenalidomida probablemente no producirá ningún efecto inhibitorio clínicamente relevante cuando se administra con sustratos de estas enzimas.

Estudios *in vitro* publicados muestran que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mamas (BCRP), de los transportadores de proteínas de resistencia a multidroga (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3; transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteínas de extrusión de toxinas y multidroga (MATE) MATE1; y nuevos transportadores de cationes orgánicos (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Estudios *in vitro* publicados indican que lenalidomida no tiene efecto inhibitorio en la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2.

La mayor parte de lenalidomida se elimina por excreción urinaria. La contribución de la excreción renal al clearance total en sujetos con función renal normal fue de 90%, con un 4% de lenalidomida eliminada por las heces.

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

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la vida media plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y el rango oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con Mieloma Múltiple, síndrome mielodisplásico o con Linfoma de células del manto.

#### Ancianos

No se han realizado estudios clínicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en ancianos. La población de análisis farmacocinéticos publicados incluyó pacientes con edades entre 39 y 85 años, y los resultados indican que la edad no tiene influencia en el clearance de lenalidomida (exposición en plasma).

Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y monitorear la función renal.

#### Insuficiencia renal

Datos publicados indican que la farmacocinética de lenalidomida fue estudiada en sujetos con insuficiencia renal no maligna. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el clearance urinario de creatinina medido durante 24 horas y el clearance de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault.

Los resultados indican que a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el clearance total de lenalidomida disminuye en forma proporcional, resultando en un incremento en el ABC.

El ABC se incrementó en aproximadamente 2,5, 4 y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal respectivamente, en comparación con el grupo que combinaba sujetos con función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La vida media de lenalidomida se incrementó de aproximadamente 3,5 horas en sujetos con clearance de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en sujetos con función renal disminuida <5 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La C<sub>max</sub> fue similar entre individuos sanos y pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente el 30% del medicamento en el cuerpo fue removido durante una sesión única de diálisis de 4 horas de duración. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

Un análisis de farmacocinética poblacional publicado, que incluyó pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a ≤1,5 x ULN o AST >ULN) indicó que la insuficiencia hepática leve no afecta el clearance de

lenalidomida (exposición en plasma). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

#### Otros factores intrínsecos

Análisis de farmacocinética poblacional publicados indican que el peso corporal (33 – 135 Kg), género, raza o tipo de enfermedad hematológica (MM, SMD o LCM) no tienen efecto clínicamente relevante en el clearance de lenalidomida en pacientes adultos.

#### **SOBREDOSIFICACION**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes. A pesar de ello, en ensayos publicados de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg y, en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 400 mg. La TLD en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666; Hospital Posadas (011) 4654-6648**

#### **Farmacovigilancia:**

Informar cualquier evento adverso a la unidad de Farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254-3X) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.

[farmacovigilancia@biosidus.com.ar](mailto:farmacovigilancia@biosidus.com.ar)

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA DENTRO DEL PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA Y PRESENTA PLAN DE GESTION DE RIESGO**

#### **PRESENTACIONES**

Biolimid 30 mg/10 mg/15 mg/25 mg cápsulas duras, Tamaño de envase de 21 cápsulas.

#### **MODO DE CONSERVACION**

Temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado nº

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254-3X) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Octubre 2017

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Imente por

Conocimiento  
nber=CUIT

30598117094, c=AR,  
ou=Directorio, cn=Biosidus  
S.A.

Fecha: 2017.10.13 15:27:36  
-03'00'



SECCHIARI Sergio Daniel  
CUIL 20119280827

**Biosidus S.A.**

**PROYECTO DE RÓTIPO (ENVASE PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO)**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 5 mg  
CÁPSULAS DURAS**

**BIOSIDUS S.A.**

Lote:

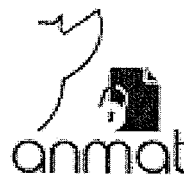
Vencimiento:



MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903



Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO (ENVASE PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO)**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 10 mg  
CÁPSULAS DURAS**

**BIOSIDUS S.A.**

Lote:

Vencimiento:

  
anmat

MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903

  
anmat

Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO (ENVASE PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO)**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 15 mg  
CÁPSULAS DURAS**

**BIOSIDUS S.A.**

Lote:

Vencimiento:



**anmat**

**MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903**



**anmat**

**Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio**



**anmat**

**CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113**

**PROYECTO DE RÓTULO (ENVASE PRIMARIO – FOIL DE ALUMINIO)**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 25 mg  
CÁPSULAS DURAS**

**BIOSIDUS S.A.**

Lote:

Vencimiento:

  
anmat

MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903

  
anmat

Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULO- ENVASE SECUNDARIO**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 5 MG  
CÁPSULAS DURAS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Cada cápsula dura contiene:**

Lenalidomida 5,00 mg, Lactosa anhidra 147,00 mg; Celulosa microcristalina 40,00 mg; Croscarmelosa sódica 6,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg.  
Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 1,83 mg, Gelatina 61,17 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

Lote:

Vencimiento:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.  
Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico  
Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Junio 2017



MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903



Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE RÓTULO- ENVASE SECUNDARIO**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 10 MG  
CÁPSULAS DURAS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Cada cápsula dura contiene:**

Lenalidomida 10,00 mg, Lactosa anhidra 294,00 mg; Celulosa microcristalina 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg.  
Componentes de la cápsula: Verde FD&C #3 0,02 mg, Amarillo FD&C #6 0,06 mg, Dióxido de titanio 1,55 mg, Gelatina 96,37 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

Lote:

Vencimiento:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Junio 2017

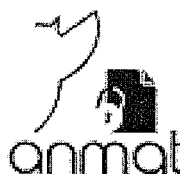
CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903



Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio



**PROYECTO DE RÓTULO- ENVASE SECUNDARIO**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 15 MG  
CÁPSULAS DURAS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida 15,00 mg, Lactosa anhidra 289,00 mg; Celulosa microcristalina 80,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg.  
Componentes de la cápsula: Azul brillante 0,21 mg, Dióxido de titanio 2,23 mg, Gelatina 95,56 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

Lote:

Vencimiento:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Ezzane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Junio 2017

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903



Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio



**PROYECTO DE RÓTULO- ENVASE SECUNDARIO**

**BIOLIMID  
LENALIDOMIDA 25 MG  
CÁPSULAS DURAS**

Venta Bajo Receta Archivada  
Argentina

Industria

**Cada cápsula dura contiene:**

Lenalidomida 25,00 mg, Lactosa anhidra 200,00 mg; Celulosa microcristalina 159,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 4,00 mg.  
Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 2,85 mg, Gelatina 95,15 mg.

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 21 cápsulas duras.

Lote:

Vencimiento:

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari – Farmacéutico

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda - Pcia de Buenos Aires.

Última revisión: Junio 2017

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



MARTINEZ Victoria Carolina  
CUIL 27288031903



Biosidus S.A.  
CUIT 30598117094  
Directorio



Buenos Aires, 11 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 222**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58599**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: BIOSIDUS S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7087

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BIOLIMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

LENALIDOMIDA 5 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

LACTOSA ANHIDRA 147 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA 40 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg POLVO
DIOXIDO DE TITANIO 1,83 mg CÁPSULA
GELATINA 61,17 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL  
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: Inmunomodulador

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma Múltiple (MM) BIOLIMID en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. BIOLIMID en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. BIOLIMID en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndrome mielodisplásico (SMD) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o riesgo intermedio 1 vinculados con una anomalía citogenética de deleción cuando otras opciones terapéuticas resultaron insuficientes o inadecuadas. Linfoma de células del manto (LCM) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de células del manto (LCM) recidivante o refractario.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BIOLIMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
LENALIDOMIDA 25 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg POLVO CELULOSA MICROCRISTALINA 159 mg POLVO DIOXIDO DE TITANIO 2,85 mg CÁPSULA ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg POLVO LACTOSA ANHIDRA 200 mg POLVO GELATINA 95,15 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL  
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: Inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma Múltiple (MM) BIOLIMID en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. BIOLIMID en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. BIOLIMID en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndrome mielodisplásico (SMD) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o riesgo intermedio 1 vinculados con una anomalía citogenética de delección cuando otras opciones terapéuticas resultaron insuficientes o inadecuadas. Linfoma de células del manto (LCM) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de células del manto (LCM) recidivante o refractario.

### **3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

#### **Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

##### **a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BIOLIMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
LENALIDOMIDA 10 mg

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

LACTOSA ANHIDRA 294 mg POLVO  
CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg POLVO  
COLORANTE VERDE FD Y C N°3 (CI 42053) 0,02 mg CÁPSULA  
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg POLVO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg POLVO  
DIOXIDO DE TITANIO 1,55 mg CÁPSULA  
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,06 mg CÁPSULA  
GELATINA 96,37 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL  
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: Inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma Múltiple (MM) BIOLIMID en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

BIOLIMID en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. BIOLIMID en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndrome mielodisplásico (SMD) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o riesgo intermedio 1 vinculados con una anomalía citogenética de delección cuando otras opciones terapéuticas resultaron insuficientes o inadecuadas. Linfoma de células del manto (LCM) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de células del manto (LCM) recidivante o refractario.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------------------	---------	------------	---------------------------------	------------------------

Nombre comercial: BIOLIMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

LENALIDOMIDA 15 mg

**Excipiente (s)**

CROSCARMELOSA SODICA 12 mg POLVO  
 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,21 mg CÁPSULA  
 GELATINA 95,56 mg CÁPSULA  
 LACTOSA ANHIDRA 289 mg POLVO  
 CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg POLVO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg POLVO  
 DIOXIDO DE TITANIO 2,23 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 21 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

Acción terapéutica: Inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Mieloma Múltiple (MM) BIOLIMID en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. BIOLIMID en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. BIOLIMID en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndrome mielodisplásico (SMD) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o riesgo intermedio 1 vinculados con una anomalía citogenética de delección cuando otras opciones terapéuticas resultaron insuficientes o inadecuadas. Linfoma de células del manto (LCM) BIOLIMID como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de células del manto (LCM) recidivante o refractario.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000196-17-3



CHIALE Carlos Alberto  
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA