



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 1160

BUENOS AIRES, 04 FEB 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008591-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENOMEL 5 - 10 - 15 - 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado Nº 56.697.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

✓  
✓



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

DISPOSICIÓN N° **1160**

Que a fojas 422 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LENOMEL 5 - 10 - 15 - 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 56.697 y Disposición N° 2901/12, propiedad de la firma LABORATORIO DOSA S.A., cuyos textos constan de fojas 191 a 262, para los prospectos y de fojas 263 a 274, para la información para pacientes.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2901/12 los prospectos autorizados por las fojas 191 a 214 y la información para el paciente autorizada por las fojas 263 a 266, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 1160

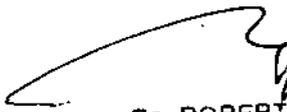
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.697 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008591-15-4

DISPOSICIÓN N° 1160

Jfs

  
Dr. ROBERTO UEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1160** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.697 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LENOMEL 5 - 10 - 15 - 25 / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2901/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001743-11-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 7481/13.	Prospectos de fs. 191 a 262, corresponde desglosar de fs. 191 a 214. Información para el paciente de fs. 263 a 274, corresponde desglosar de fs. 263 a 266.-

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



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO DOSA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.697 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de. **04.FEB 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-008591-15-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**1160**

**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

✓  
2

# PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

<b>LENOMEL 5</b>	<b>LENOMEL 15</b>
<b>LENALIDOMIDA 5mg</b>	<b>LENALIDOMIDA 15mg</b>
<b>LENOMEL 10</b>	<b>LENOMEL 25</b>
<b>LENALIDOMIDA 10mg</b>	<b>LENALIDOMIDA 25mg</b>

Cápsulas

Industria Argentina



1160

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

04 FEB 2016

"ESTE PRODUCTO ESTA BAJO EL PROGRAMA MÉDICO PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES"

*Lea atentamente el prospecto antes de comenzar a tomar o utilizar este medicamento. Este medicamento le ha sido recetado a usted a título personal en base a una prescripción médica. Por consiguiente, no es conveniente que usted lo pase o recomiende a otras personas, aunque estas puedan presentar los mismos síntomas que usted. En efecto, este medicamento podrá perjudicar su salud.*

*Conserve este prospecto para poder releerlo en otra oportunidad.*

### ¿Qué es LENOMEL?

LENOMEL es un medicamento que contiene el principio activo lenalidomida. Se presenta en cápsulas de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan el funcionamiento el sistema inmunitario.

### ¿Para qué se utiliza LENOMEL?

LENOMEL es un medicamento contra el cáncer. Se utiliza en combinación con dexametasona (un antiinflamatorio) para tratar a los pacientes adultos con mieloma múltiple que ya han recibido tratamiento para esta enfermedad al menos una vez. El mieloma múltiple es un cáncer de las células plasmáticas de la médula ósea.

LENOMEL también se utiliza en pacientes con anemia dependiente de transfusiones (bajo recuento de glóbulos rojos, lo suficientemente severo para precisar transfusiones de sangre) en el contexto de síndromes mielodisplásicos (un grupo de trastornos de la médula ósea que producen anemia). En ciertos casos, los síndromes mielodisplásicos pueden provocar el desarrollo de la leucemia mieloide aguda (LMA) (un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos). LENOMEL se utiliza en pacientes con una anomalía genética (denominada supresión 5q) y que están en menor riesgo de LMA, y se utiliza cuando no son adecuados otros tratamientos.

LENOMEL también está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recaído o progresado después de dos tratamientos previos, uno de los cuales incluyó bortezomib. El linfoma del manto es un tipo muy raro de linfoma (cáncer del sistema linfático) que afecta a las células tipo B. Dado que el número de pacientes con estas enfermedades es escaso, se consideran "raras", por lo que LENOMEL fue designado <<medicamento huérfano>> (medicamento utilizado en enfermedades raras).

Laboratorio DOSA SA

*[Signature]*  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

d



Este medicamento solo podrá dispensarse con receta médica.

**¿Cómo se usa LENOMEL?**

LENOMEL sólo debe ser administrado por médicos con experiencia en la utilización de medicamentos contra el cáncer.

LENOMEL se toma en ciclos repetidos de 28 días: el paciente toma el medicamento una vez al día durante 21 días y después descansa durante siete días.

En el tratamiento del mieloma múltiple, la dosis recomendada de LENOMEL es de 25 mg al día. La dexametasona debe tomarse en una dosis de 40 mg una vez al día, los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de los primeros cuatro ciclos y los días 1 a 4 en los ciclos posteriores.

En el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos, la dosis recomendada de Lenomel es de 10 mg al día.

En el tratamiento del linfoma de las células del manto la dosis inicial recomendada es de 25mg/día una vez por día durante 21 días y después descansar durante siete días.

Será necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento en función del estado del paciente y de la concentración de plaquetas (elemento que coopera a la coagulación) y de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre. También deberá usarse una dosis más baja en pacientes con problemas de riñón moderados o más graves.

**¿Cómo actúa LENOMEL?**

El principio activo de LENOMEL, la lenalidomida, es un agente inmunomodulador. Esto significa que afecta a la actividad del sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). La lenalidomida actúa de diferentes maneras: bloquea el desarrollo de células tumorales, impide el crecimiento de vasos sanguíneos en los tumores y estimula además a algunas de las células especializadas del sistema inmunitario para que ataquen a las células cancerosas.

**¿Qué tipo de estudios se han realizado con LENOMEL?**

LENOMEL se examinó en dos estudios principales realizados en 704 pacientes con mieloma múltiple. En ambos estudios LENOMEL se comparó con un placebo (un tratamiento ficticio), ambos tomados en combinación con dexametasona. El criterio principal de la eficacia fue el tiempo que transcurrió hasta el empeoramiento de la enfermedad.

También se han llevado a cabo dos estudios principales con un total de 353 pacientes con menor riesgo de síndrome mielodisplásicos. El primer estudio no comparó LENOMEL con otros tratamientos, mientras que en el segundo estudio se comparó con el placebo. La principal medida de eficacia fue el número de pacientes que no necesitaron una transfusión de sangre durante al menos 56 días en el primer estudio y 182 días en el segundo estudio.

Para el evaluar el tratamiento del Mieloma de células del manto, se realizó un estudio con LENOMEL en 134 pacientes que habían recaído después o eran refractarios a un tratamiento previo con una droga denominada bortezomib. El criterio de eficacia fue el número de pacientes que respondieron al tratamiento y la duración de la respuesta.

1160

Laboratorio DOSA S.A.  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13,152  
Director Técnico

d

## ¿Qué beneficio ha demostrado tener LENOMEL durante los estudios?

LENOMEL fue más eficaz que el placebo para evitar el empeoramiento del mieloma múltiple. Los resultados de los dos estudios en conjunto mostraron que, por término medio, la enfermedad tardó en empeorar 48,3 semanas en los pacientes tratados con Lenomel y 20,1 semanas en los que tomaron el placebo.

En los pacientes con menor riesgo de síndromes mielodisplásicos, 97 de 148 pacientes (el 66%) que tomaron LENOMEL 10 mg en el primer estudio no precisaron una transfusión de sangre al menos durante 56 días. En el segundo estudio, 38 de 69 pacientes (el 55%) que tomaron Lenomel 10 mg no precisaron transfusión de sangre durante al menos 182 días, frente a 4 de 67 (el 6%) que tomaron un placebo.

En los estudios realizados en los pacientes con linfoma de células del manto, 34 pacientes (el 25%) que recibieron LENOMEL, presentaron una respuesta total; 9 pacientes (31,7%) una respuesta completa; y 25 pacientes (19%), una respuesta parcial. La duración de la respuesta en los 34 pacientes que presentaron una respuesta total fue en promedio de 16,6 meses.

## ¿Cuál es el riesgo asociado a LENOMEL?

Los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento del mieloma múltiple con LENOMEL son fatiga (cansancio; 43,9%), neutropenia (recuento bajo neutrófilos; 42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (descenso de glóbulos rojos; 31,4%), trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas; 21,2%) y erupción cutánea (21,2%).

Los efectos secundarios más comunes con Lenomel para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos son neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náusea (malestar; 19,6%), prurito (picor; 25,4%) erupciones (18,1%), fatiga (cansancio; 18,1%) y espasmos musculares (16,7%). Los efectos secundarios más graves fueron la neutropenia y el tromboembolismo venoso (problemas debido a la formación de coágulos en las venas) y arterial.

Los efectos secundarios más comunes con LENOMEL en los pacientes con Linfoma de las células del manto, también fueron neutropenia y trombocitopenia; el 43% debió suspender el tratamiento o disminuir la dosis de LENOMEL por neutropenia, y el 28% por trombocitopenia. Para consultar la lista completa de efectos adversos notificados sobre LENOMEL, ver el prospecto.

La lenalidomida puede ser perjudicial para el feto. En consecuencia, LENOMEL no debe administrarse a mujeres embarazadas. Tampoco debe emplearse en mujeres que puedan quedarse embarazadas, salvo que tomen todas las medidas necesarias para asegurarse de que no están embarazadas antes de empezar el tratamiento y de que no se queden embarazadas durante el tratamiento o poco después de terminarlo. Es necesario usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de quedar embarazada. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con LENOMEL, debe interrumpir inmediatamente el tratamiento informar a su médico.

En el caso de los hombres que toman LENOMEL, si su pareja queda embarazada mientras él está en tratamiento con LENOMEL, debe informar inmediatamente a su médico y es recomendable que su pareja solicite consejo médico.

Asimismo, una mujer que se encuentra en tratamiento con LENOME, no debe amamantar, ya que se desconoce si LENOMEL pasa a la leche materna en humanos.

LENOMEL no debe administrarse a personas que sean hipersensibles (alérgicas) a la lenalidomida o a cualquier de los otros componentes del medicamento. Además



1160

LENOMEL contienen lactosa, por lo que si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar LENOMEL.



### Requisitos especiales para su prescripción

Debido a la posible toxicidad y para evitar la exposición del feto a LENOMEL (Lenalidomida), el producto solamente está disponible bajo un plan de gestión de riesgo, bajo este programa, solamente médicos con autoridad de emitir recetas y farmacéuticos pueden suministrar el producto. Además, LENOMEL (Lenalidomida) solamente se debe administrar a pacientes que están registrados y cumplen con todas las condiciones del programa.

1160

### ¿Qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro de LENOMEL?

Laboratorio Dosa S.A. facilitará material educativo a los profesionales sanitarios, así como folletos a los pacientes donde se explicará el hecho de que puede ser perjudicial para el feto y se detallarán las medidas que deben adoptarse para que el uso del medicamento sea seguro.

También proporcionará tarjetas a los pacientes a fin de garantizar que cada paciente adopte las medidas de seguridad apropiadas.

### Instrucciones de uso y manipulación

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.

Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión podría ser letal.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

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

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.697

**Fecha de última actualización:** 5 de diciembre del 2013

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

**LABORATORIO  
DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Téc.: María C. Terzo, Farmacéutica

LND-G-01-02

4

Laboratorio DOSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Birmetor Técnico

# PROYECTO DE PROSPECTO



<b>LENOMEL® 5</b> <b>LENALIDOMIDA 5mg</b>	<b>LENOMEL® 15</b> <b>LENALIDOMIDA 15mg</b>
<b>LENOMEL® 10</b> <b>LENALIDOMIDA 10mg</b>	<b>LENOMEL® 25</b> <b>LENALIDOMIDA 25mg</b>

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

1160

"ESTE PRODUCTO ESTA BAJO EL PROGRAMA MEDICO PLAN DE GESTION DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCION DE LOS PACIENTES"

### Composición cuali-cuantitativa:

Cada Cápsula contiene LENOMEL® 5  
LENALIDOMIDA .....5,0 mg  
Lactosa anhidra .....185,0 mg  
Celulosa Microcristalina .....95,0 mg  
Croscarmelosa Sódica .....12,5 mg  
Estearato de Magnesio .....2,50 mg

Cada Cápsula contiene LENOMEL® 10  
LENALIDOMIDA .....10,0 mg  
Lactosa anhidra .....260,0 mg  
Celulosa Microcristalina .....160,0 mg  
Croscarmelosa Sódica .....17,0 mg  
Estearato de Magnesio .....3,0 mg

Cada Cápsula contiene LENOMEL® 15  
LENALIDOMIDA .....15 mg  
Lactosa anhidra .....294,0 mg  
Celulosa Microcristalina .....186,0 mg  
Croscarmelosa Sódica .....25,0 mg  
Estearato de Magnesio .....5,0 mg

Cada Cápsula contiene LENOMEL® 25  
LENALIDOMIDA .....25 mg  
Lactosa anhidra .....289,0 mg  
Celulosa Microcristalina .....181,0 mg  
Croscarmelosa Sódica .....25,0 mg  
Estearato de Magnesio .....5,0 mg

**Acción Terapéutica:**  
Inmunomodulador.

### Indicaciones terapéuticas

La lenalidomida es un fármaco derivado de la talidomida indicado para el tratamiento de:

Mieloma múltiple (MM)

LENOMEL® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple.

### Síndromes mielodisplásicos (MDS)

LENOMEL® está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética

Laboratorio DOSA S.A.  
*[Signature]*  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

d



de delección 5q aislada con o sin anomalías citogenéticas adicionales.

#### Linfoma de las Células del Manto (MCL)

LENOMEL® está indicado en pacientes con Linfoma de las Células del Manto cuya enfermedad ha progresado o no ha respondido después de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.

#### Limitaciones de uso

LENOMEL® no está indicado y no está recomendada para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica fuera de los estudios clínicos controlados

#### Propiedades farmacológicas

##### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunomodulador Código ATC: LG4 AX04.

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

En las células de mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida con dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación celular e induce la apoptosis.

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

#### Ensayos clínicos

##### Mieloma Múltiple

Según estudios publicados, dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente.

El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida /dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más. En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida /dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12, y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

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

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

Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa ( $p < 0,00001$ ) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP (mediana de duración del seguimiento de 98,0 semanas). Las tasas de respuesta completa y de respuesta global en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos.

Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego en ambos ensayos, a fin de permitir que los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieran el tratamiento con la combinación lenalidomida/dexametasona.

1160

Laboratorio DOSA S.A.  
Quetzaltenango  
Martha Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Director Técnico

Se realizó un análisis de eficacia con un seguimiento más prolongado siendo la mediana de seguimiento de 130,7 semanas. En la tabla 1 se resumen los resultados de los análisis de eficacia de este periodo de seguimiento, de los ensayos MM-009 y MM-010 agrupados.



Tabla 1: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado — Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

Variable principal	Len/dex (n=353)	Placebo/dex (n=351)	
<b>Tiempo a evento</b>			<b>Hazard ratio [IC 95%], valor de p<sup>a</sup></b>
Mediana de tiempo a progresión [IC 95%], semanas	60,1 [44,3 – 73,1]	20,1 [17,7 – 20,3]	0,350 [0,287 – 0,426], p < 0,001
Mediana de supervivencia libre de progresión [IC 95%], semanas	48,1 [36,4 – 62,1]	20,0 [16,1 – 20,1]	0,393 [0,326–0,473], p < 0,001
Mediana de supervivencia global [IC 95%], semanas – Supervivencia global a 1 año	164,3 [145,1–192,6] 82%	136,4 [113,1–161,7] 75%	0,833 [0,687–1,009], p < 0,045
<b>Tasa de respuestas</b>			<b>Odds ratio [IC 95%], valor de p<sup>b</sup></b>
Respuesta global [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97 – 7,71], p < 0,001
Respuesta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13 – 11,80], p < 0,001

1 1 6 0

- a. Prueba de rangos logarítmicos (log Rank) bilateral que compara las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento
- b. Prueba de chi cuadrado bilateral con corrección de la continuidad

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC 95%: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95%: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona (n=351).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48,1 semanas (IC 95%: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 20,0 semanas (IC 95%: 16,1- 20,1) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (min: 0,1, máx.: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mm: 0,3, max: 238,1) para placebo/dexametasona. En ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con dexametasona/placebo. En el análisis agrupado de los ensayos, la mediana de supervivencia global en este seguimiento prolongado es de 164,3 semanas (IC 95%: 145,1-192,6) en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 136,4 semanas (IC 95%: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dexametasona. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dexametasona recibieron lenalidomida después de la progresión de la enfermedad o de la apertura de los ensayos, la supervivencia global demostró una ventaja sobre supervivencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona en relación con el grupo tratado con placebo/dexametasona (razón de riesgo [hazard ratio] = 0,833; IC 95% = [0,687-1,009], p = 0,045).

**Estudio exploratorio**

Se realizó un estudio fase III, abierto, aleatorio, multicéntrico en 445 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado; 222 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona y 223 lo fueron al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona recibieron 25 mg/día

Laboratorio DOSA S.A.  
*Julia Terzo*  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnico

d

de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg/día de dexametasona los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes asignados al grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg/día de lenalidomida, los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. En el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 20 pacientes (9,1%) interrumpieron el tratamiento al menos en una ocasión en comparación con 65 pacientes (29,3%) del grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona.

En un análisis post-hoc, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona, 6,8% (15/220), en comparación con el grupo de lenalidomida con dosis estándares de dexametasona, 19,3% (43/223), con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas. Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la diferencia en la supervivencia global a favor del esquema con dexametasona a dosis bajas tiende a disminuir.

Teniendo en cuenta que la población de pacientes difiere de la indicación autorizada, estos resultados se deben interpretar con cautela.

1160

#### Síndromes mielodisplásicos

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

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

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

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

**Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia - estudios MDS-004 (fase doble ciego) y MDS-003, población por intención de tratar**

Variable de evaluación	MDS-004 N=205			MDS-003 N=148
	10 mg † N=69	5 mg †† N=69	Placebo* N=68	10 mg N = 148
Independencia transfusional ( 182 días)#	38 (55,1%)	24 (34,8%)	1 (6,0%)	86 (58,1%)
Independencia transfusional ( 56 días)#	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana del tiempo hasta la independencia transfusional (semanas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana de la duración de la independencia transfusional (semanas)	NA ∞	NA	NA	114,4
Mediana del aumento en Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Sujetos tratados con 10 mg de lenalidomida 21 días de ciclos de 28 días

†† Sujetos tratados con 5 mg de lenalidomida 28 días de ciclos de 28 días

Laboratorio DOSA S.A.  
  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnico



\* La mayoría de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a doble ciego debido a la falta de eficacia después de 16 semanas de tratamiento antes de entrar en la fase abierta

# Asociada a un aumento en Hgb de > 1 g/dl

∞ No alcanzada (es decir, no se alcanzó la mediana)

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

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

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

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

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

#### Linfoma de las células del manto

Se realizó un estudio multicéntrico, de rama simple, abierto de lenalidomida como agente único para el tratamiento de 134 pacientes con MCL que habían recaído después o eran refractarios a bortezomib o a un régimen que incluía bortezomib. A los pacientes con aclaramiento de creatinina 60ml/min se les indicó lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez al día por 21 días cada ciclo de 28 días. A los pacientes con aclaramiento de creatinina 30 ml/min y <60ml/min se les indicó una dosis de lenalidomida de 10 mg una vez al día por 21 días de cada ciclo de 28 días. El tratamiento fue continuado hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento.

El estudio clínico incluyó pacientes mayores de 18 años con una biopsia que probó que padecían MCL y una tomografía computada con enfermedad medible. Se requirió que los pacientes hubieran recibido tratamiento previo con antraciclínicos o mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximab y bortezomib, solo o en combinación. Se requirió que los pacientes tuvieran una enfermedad refractaria (definida como sin ninguna respuesta de PR o mejor durante el tratamiento con bortezomib o un régimen que contuviera bortezomib), o enfermedad recaída (definida como progresión dentro del año después de un tratamiento con bortezomib o un régimen que contenía bortezomib). En el momento del enrolamiento los pacientes tenían que tener un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 1500/mm<sup>3</sup>, recuento de plaquetas 60000/mm<sup>3</sup>, TGO y TGP séricas 3x el límite superior normal (LSN) a menos que se hubiera documentado evidencia de compromiso hepático por linfoma, bilirrubina sérica total 1.5 LSN excepto en casos de Síndrome de Gilbert o haber documentado compromiso hepático debido al linfoma y el aclaramiento de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault 30 ml/min.

La mediana de edad fue de 67 años (43-85), 81% eran varones, 96% eran caucásicos. Eran refractarios al bortezomib previo el 60% y refractarios a la última terapia recibida el 55%; el 29% habían recibido un trasplante autólogo de médula ósea o de células troncales.

Las variables primarias de eficacia en este estudio clínico fueron la tasa de respuesta total y la duración de la respuesta (DR). La respuesta fue determinada basada en la revisión de las placas topográficas por un comité de revisión independiente de acuerdo con la versión modificada de los criterios de respuesta del Workshop Internacional sobre Linfoma (Cheson, 1999). La DR fue definida como el tiempo desde la respuesta inicial (al menos PR) a la documentación de la progresión de la enfermedad. Los estudios de eficacia de la población con MCL se basaron en la evaluación de todos los pacientes evaluables quienes recibieron al menos una dosis de la droga en estudio. La mediana de tiempo de respuesta fue de 2.2 meses (1.8 a 13 meses).

Se obtuvo una respuesta total de 34 pacientes, 26% (95% CI 13.4, 33.9); respuesta completa 9 pacientes, 7% ((95% CI 3.1, 12.5); respuesta parcial 25 pacientes, 19%. Duración de la respuesta de los 34 pacientes con respuesta: mediana 16.6 meses (95% CI 7.7, 26.7).

1160

Laboratorio DUSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica



1160

## Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5 y 2 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (AUG) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente.

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

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

### Distribución

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

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 (ver Biotransformación y excreción).

### Biotransformación y eliminación

Los resultados de estudios de metabolismo humano in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

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

Se desconoce si lenalidomida es un inhibidor in vivo de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 o OCT2 en humanos, aunque no tiene un efecto inhibitorio en concentraciones in vitro de hasta 20 µM.

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

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

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple o con síndromes mielodisplásicos.

### Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

### Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no

Laboratorio DOSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Intelector Técnico

d



malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUG. El AUG aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La C<sub>max</sub> fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30% del fármaco del organismo. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

1160

#### Insuficiencia hepática

Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a <1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o AST > LSN) e indican que la insuficiencia hepática leve no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

#### Otros factores intrínsecos

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que el peso corporal (33-135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM o SMD) no tienen ningún efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

#### Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos especializados.

Laboratorio DOSA S.A.  
*[Firma]*  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

d



1160

## Mieloma múltiple

### Dosis recomendada

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

Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona a utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $<1.000/\mu\text{l}$  y/o si el recuento de plaquetas es  $<75.000/\mu\text{l}$  o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $<30.000/\mu\text{l}$ .

### Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento en pacientes con MM

Los ajustes de dosis, que se muestran a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida. Cuando suspender el tratamiento y reiniciarlo es una decisión médica y debería ser a la menor dosis siguiente cuando la toxicidad se resolvió a Grado 2.

Los pacientes que experimenten toxicidad hematológica al ser tratados inicialmente con 25 mg/día deberán ajustar sus dosis de acuerdo con las siguientes pautas:

#### Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada
Disminución a $>1.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y control semanal con hemograma completo.
Vuelven a $\geq 1.000/\mu\text{l}$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a 25 mg o a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 1.000/\mu\text{l}$ y se observan otras toxicidades	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis menor siguiente, una vez al día y no menor de 2,5 mg
Con cada disminución posterior a $<1.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1.000/\mu\text{l}$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg/día

#### Recuento de plaquetas: Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Disminución a $<30.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y control semanal con hemograma completo
Vuelven a $\geq 30.000/\mu\text{l}$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis menor. No por debajo de 2,5 mg/día
Con cada disminución posterior a $<30.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30.000/\mu\text{l}$	Reanuda el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg/día

#### PAUTAS PARA LA REDUCCIÓN DE DOSIS EN MIELOMA MÚLTIPLE:

Dosis inicial: 25 mg

Nivel de dosis -1: 15 mg

Nivel de dosis -2: 10 mg

Nivel de dosis -3: 5 mg. (No administrar dosis diarias inferiores a 2,5 mg)

En caso de neutropenia, el médico debe considerar la administración de factores de crecimiento para el tratamiento del paciente.

Laboratorio DOSA SA  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica, M.N.: 13.153  
Biófarmacéutica Técnica

**Síndromes mielodisplásicos (MDS)**

**Dosis recomendada**

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

**Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento en MDS**

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

• Etapas de reducción de la dosis

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

En el caso de los pacientes que reciben inicialmente 10 mg y que experimentan toxicidad hematológica se deberán ajustar las dosis según las tablas siguientes:

**Recuento absoluto de neutrófilos (BAN): Neutropenia:**

Los pacientes que experimenten neutropenia al ser tratados inicialmente con 10 mg/día deberán ajustar sus dosis de acuerdo con las siguientes pautas:

Si la neutropenia se desarrolla DURANTE LAS CUATRO PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO con dosis de 10 mg/día

Si los valores iniciales de los neutrófilos son $\geq 1.000/\mu\text{l}$	
Cuando los neutrófilos son $< 750/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento
Cuando los neutrófilos vuelven a ser $\geq 1.000/\mu\text{l}$	Reiniciar a dosis de 5 mg/día

Si los valores iniciales de los neutrófilos son $< 1.000/\mu\text{l}$	
Cuando los neutrófilos son $< 500/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento
Cuando los neutrófilos vuelven a ser $\geq 500/\mu\text{l}$	Reiniciar a dosis de 5 mg/día

Si la neutropenia se desarrolla DESPUÉS DE CUATRO SEMANAS DE TRATAMIENTO con dosis de 10 mg/día

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada
Cuando los neutrófilos son $< 500/\mu\text{l}$ durante 7 o más días $< 500/\mu\text{l}$ asociados a fiebre ( $38,5^{\circ}\text{C}$ )	Interrumpir el tratamiento
Cuando los neutrófilos vuelven a ser $\geq 500/\mu\text{l}$	Reiniciar a dosis de 5 mg/día

Los pacientes que experimentan neutropenia con dosis de 5 mg/día:

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada
Cuando los neutrófilos son $< 500/\mu\text{l}$ durante 7 o más días $< 500/\mu\text{l}$ asociados a fiebre ( $38,5^{\circ}\text{C}$ )	Interrumpir el tratamiento
Cuando los neutrófilos vuelven a ser $\geq 500/\mu\text{l}$	Reiniciar a dosis de 5 mg/día en días alternos o 2,5 mg/día

**Recuento absoluto de plaquetas: trombocitopenia**

Los pacientes que experimenten trombocitopenia durante un tratamiento con 10 mg/día de lenalidomida, deberán modificar su tratamiento de acuerdo con las siguientes pautas:

Si la trombocitopenia se desarrolla DURANTE LAS CUATRO PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO con dosis de 10 mg/día

Si los valores iniciales de plaquetas $\geq 10.000/\mu\text{l}$	
Cuando las plaquetas son $< 50.000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento
Cuando las plaquetas se recuperan a $\geq 50.000/\mu\text{l}$	Reiniciar a dosis de 5 mg/día

Si los valores iniciales de plaquetas $< 10.000/\mu\text{l}$	
Cuando las plaquetas disminuyen en un 50%	Interrumpir el tratamiento
Cuando el valor inicial es $\geq 60.000/\mu\text{l}$ y se recuperan a $\geq 50.000/\mu\text{l}$	Reiniciar el tratamiento con 5 mg/día
Cuando el valor inicial es $60.000/\mu\text{l}$ y se recuperan a $30.000/\mu\text{l}$	Reiniciar el tratamiento con 5 mg/día

Laboratorio DOSA S.A.  
*[Firma]*  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Director Técnico

Si la trombocitopenia se desarrolla DESPUÉS DE LAS CUATRO PRIMERAS SEMANAS DE TRATAMIENTO con dosis de 10 mg/día

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Son <30.000/ $\mu$ l o <50.000/ $\mu$ l con transfusiones de plaquetas	Interrumpir el tratamiento
Regresan a $\geq$ 30.000/ $\mu$ l sin insuficiencia hemostática	Reanudar el tratamiento con 5 mg/día

Si la trombocitopenia se desarrolla durante el tratamiento con dosis de 5 mg/día:

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Son <30.000/ $\mu$ l o <50.000/ $\mu$ l con transfusiones de plaquetas	Interrumpir el tratamiento
Regresan a $\geq$ 30.000/ $\mu$ l sin insuficiencia hemostática	Reiniciar a dosis de 5 mg/d en días alternos o 2,5 mg/día

160

**En el caso de los pacientes que experimentan otras toxicidades**

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

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

**AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (MCL):**

Las tablas a continuación resumen las recomendaciones para manejar la neutropenia o la trombocitopenia u otra toxicidad grado 3 o 4 considerada como relacionada con lenalidomida.

**Recuento absoluto de neutrófilos (RAN): Neutropenia**

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada
Son <1000/ $\mu$ l durante al menos de 7 días O <1000/ $\mu$ l asociados a fiebre $\geq$ 38,5°C O caen a <500/ $\mu$ l	Interrumpir el tratamiento y control semanal con hemograma completo.
Cuando los neutrófilos recuperan un valor $\geq$ 1.000/ $\mu$ l	Reiniciar a dosis de 5 mg/día menos que la dosis anterior. No usar dosis menores a 5mg/día

**Recuento de plaquetas: Trombocitopenia**

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Disminuyen a <50.000/ $\mu$ l	Interrumpir el tratamiento y seguimiento semanal con hemograma completo
Se recuperan a un valor $\geq$ 50.000/ $\mu$ l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a una dosis de 5 mg menos que la dosis anterior. No utilizar dosis menores a 5 mg/día

**Suspensión de lenalidomida**

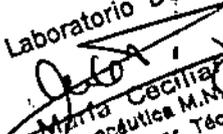
Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50% en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina, deben suspender el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

**Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de LENOMEL® en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos en esta población

**Pacientes de edad avanzada**

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años (ver Propiedades Farmacodinámicas) y con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad.

Laboratorio DQSA S.A.  
  
 María Cecilia Perzo  
 Farmacóloga M.N. 13.153  
 Directora Técnica



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

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

1160

**Pacientes con insuficiencia renal**

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

Basada en los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos o linfoma de células del manto no es necesario realizar ajustes de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

• En los pacientes con deterioro de la función renal y mieloma múltiple, se recomienda realizar los ajustes de dosis siguientes al inicio del tratamiento:

Función renal (CLcr)(*)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada (CLcr 30 – 50 ml/min)	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos (cada 48 horas)
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis; la dosis debe ser administrada luego de la diálisis

(\*) CLcr: clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault

En insuficiencia renal moderada, puede aumentarse la dosis a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y tolera la dosis de 10 mg, sin que dicha dosis esté limitada por una toxicidad.

• En los pacientes con deterioro de la función renal y síndrome mielodisplásico, se recomienda realizar los ajustes de dosis siguientes al inicio del tratamiento:

Función renal (CLcr)(*)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada (CLcr 30 – 60 ml/min)	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	2,5 mg una vez al día
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	2,5 mg una vez al día. En los días de diálisis; la dosis debe ser administrada luego de la diálisis

(\*) CLcr: clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault

• En los pacientes con deterioro de la función renal y linfoma de las células del manto, se recomienda realizar los ajustes de dosis siguientes al inicio del tratamiento:

Función renal (CLcr)(*)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada (CLcr 30 – 60 ml/min)	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos (cada 48 horas)
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis; la dosis debe ser administrada luego de la diálisis

(\*) CLcr: clearance o aclaramiento de creatinina calculado por fórmula de Cockcroft-Gault

Después del inicio del tratamiento con LENOMEL®, los aumentos o descensos de dosis deben basarse en la tolerancia individual de los pacientes.

**Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

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

Laboratorio DOSA S.A.  
 María Castilla Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnico

d



### Contraindicaciones

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

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencia sobre trastornos hepáticos en factores de riesgo.

- Se reportaron casos de hepatotoxicidad, algunos severos, en pacientes con mieloma tratados con lenalinomida y dexametasona.
- Dado que lenalinomida se excreta por vía renal, es de suma importancia ajustar la dosis en sujetos con alteraciones de la función renal para evitar que los niveles plasmáticos aumenten demasiado y se incremente el riesgo de presentar efectos adversos hematológicos y hepatotoxicidad.
- Existen factores de riesgo preexistentes para presentar hepatotoxicidad, como enfermedad viral hepática, enzimas hepáticas basales elevadas, y posiblemente el tratamiento con antibióticos.
- Se recomienda el monitoreo de la función hepática en aquellos sujetos tratados con lenalinomida, cuando existe historia hepática en aquellos sujetos tratados con lenalinomida, cuando existe historia previa de enfermedad viral hepática o se utiliza esta droga en conjunto con otros medicamentos que provoquen disfunción hepática, como paracetamol.

En todas las indicaciones de lenalidomida es necesario tener en cuenta el riesgo de hepatotoxicidad, incluyendo falla hepática y muerte, y cualquier otro signo o síntoma asociado con hepatotoxicidad.

### Advertencia sobre el embarazo

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

En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

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

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

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

- Edad > 50 años y con amenorrea natural durante > 1 año<sup>+</sup>.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.
- \* La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.

### Asesoramiento

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 han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es

Laboratorio DOSA S.A.  
MARIA CARMEN TERZO  
Farmacéutica M.N.: 13.163  
Directora Técnica



1160

indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver Propiedades Farmacocinéticas). Como medida de precaución, 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 los 28 días después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma LENOMEL® o poco después de haber dejado de tomar LENOMEL® DOSA debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

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

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

#### Anticoncepción

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

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso y arterial en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida y dexametasona, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente.

El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

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

#### Pruebas de embarazo

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

#### Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de

Laboratorio DOSA S.A.  
*[Firma]*  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

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



#### Seguimiento y finalización del tratamiento

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

1 1 6 0

#### Varones

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 (ver Propiedades farmacocinéticas). 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 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía).

#### Precauciones adicionales

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

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni en el plazo de 1 mes después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida, debido a que la sangre donada podría ser transfundida a una mujer embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a lenalidomida.

#### Trastornos cardiovasculares

##### *Infarto de miocardio*

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

#### Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares). En pacientes con síndromes mielodisplásicos, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció también con un riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), aunque en menor medida que en los pacientes con mieloma múltiple (ver interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y reacciones adversas).

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

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

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

14

Laboratorio DOSA S.A.  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.



1160

### Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. Puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver posología y forma de administración). En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de la presencia de sangrado y de los episodios febriles que presenten. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes que aumenten el riesgo de sangrado y/o sean mielosupresores debe hacerse con precaución.

#### • Mieloma múltiple

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

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

#### • 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 (ver Reacciones Adversas).

#### • Linfoma de las células del manto

Los pacientes que reciban LENOMEL® tienen que realizar el monitoreo completo de células sanguíneas semanalmente durante el primer ciclo (28 días) y cada 2 semanas durante los ciclos 2 a 4 y luego mensualmente. Fue reportado en los estudios clínicos que el 43% de los pacientes requirieron interrupción o descenso de la dosis por grado 3 o 4 de neutropenia y 28% debido a trombocitopenia grado 3 o 4.

### Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración).

### 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. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de lenalidomida a largo plazo.

### Síndrome de lisis tumoral

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

### Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (ver Reacciones Adversas). Los

Laboratorio DOSA S.A.  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.S.: 13.153  
Directora Técnica

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 angioedema y reacciones dermatológicas serias incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, y no deberá reiniciarse cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Deberá considerarse la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

1160

#### Intolerancia a la lactosa

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

#### Cápsulas sin usar

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

#### *Segundas neoplasias malignas primarias*

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma previamente tratados que recibieron lenalidomida/dexametasona (3,98 por 100 años-paciente) en comparación con los controles (1,38 por 100 años-paciente). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple recién diagnosticado se ha observado un aumento de 4 veces la incidencia de SNMP en los pacientes que recibieron lenalidomida (7,0%) en comparación con los controles (1,8%). Entre las SNMP invasivas, se observaron casos de LMA (Leucemia Mieloide Aguda), SMD y tumores sólidos en los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre; se observaron casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) en los ensayos clínicos donde a los pacientes se les administró lenalidomida tras recibir trasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

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

##### • Cariotipo

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y presentan una anomalía de delección (5q). En un 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 leucemia mieloide aguda (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 ( $p = 0,0038$ ) (ver sección 4.8).

Laboratorio DOSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

ol



1160

Trastornos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo. Se sugiere realizar el monitoreo de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con LENOMEL® y suspender su administración si las mismas se encuentran elevadas; pudiendo retomarse el tratamiento cuando vuelvan a la normalidad y considerando la posibilidad de una dosis menor.

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.

Se sugiere realizar el monitoreo de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con LENOMEL® y suspender su administración si las mismas se encuentran elevadas; pudiendo retomarse el tratamiento cuando vuelvan a la normalidad y considerando la posibilidad de una dosis menor.

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

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio in vitro con hepatocitos humanos, lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia).

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante 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 incremento 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 rabdomiolisis, 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).

Laboratorio DOSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacóloga M.N.: 13.153  
Directora Técnica

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

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

### **Embarazo y lactancia**

#### 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 4 semanas después del final del 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 teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño.

Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Por lo tanto, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

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

### **Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

##### *Mieloma múltiple*

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

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



1160

**Síndromes mielodisplásicos**

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III (ver sección 5.1). En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

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

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) (ver sección 4.4)
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4 (ver sección 4.4).

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

**Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados para mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos se enumeran a continuación, según el sistema de Clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100); raras (> 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios principales en mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos y con los datos postcomercialización de mieloma múltiple solo. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el grupo lenalidomida/dexametasona frente al grupo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes de mieloma múltiple (ver sección 5.1). Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

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

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

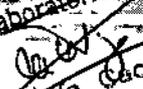
Laboratorio DOSA S.A.  
  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnico

d



1160

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos endócrinos	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo, hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación, sobrecarga férrica, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperglucemia <sup>o</sup> , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión, alteración del estado de ánimo <sup>o</sup>
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal <sup>^</sup> , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual; cataratas	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio <sup>o</sup> , fibrilación auricular <sup>o</sup> , insuficiencia cardíaca congestiva <sup>o</sup> , taquicardia, insuficiencia cardíaca <sup>o</sup>
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <sup>^</sup> <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis <sup>^</sup> , hematoma	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda <sup>o</sup> y embolia pulmonar <sup>o</sup> <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis <sup>^</sup>	<u>Frecuentes</u> Distres respiratorio, bronquitis <u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial <sup>±</sup>
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival <sup>^</sup> ), sequedad de boca, estomatitis, disfagia, dispepsia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiflitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea <sup>o</sup> , estreñimiento, náuseas, dolor dental <u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis <sup>±</sup> , perforación gastrointestinal (incluye perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)

  
 Laboratorio BOSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnico



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático ^ <u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo ^†, hepatitis tóxica ^, hepatitis citolítica, hepatitis colestática ^‡, hepatitis citolítica/colestática mixta ^‡	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático + <u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo ^†, hepatitis tóxica ^‡
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, hiperpigmentación de la piel, eczema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito <u>Poco frecuentes</u> Angioedema ‡ <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson ^†, Necrólisis epidérmica tóxica ^‡ <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica ^‡
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia, mialgia <u>Frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo, dolor de espalda ◊ <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	<u>Frecuentes</u> Hematuria ^, retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal ◊ <u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, caídas
Lesiones traumáticas Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Contusión ^	

1160

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

† Informes de los datos postcomercialización

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

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

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

# Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

Laboratorio BOSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacóloga M.N.: 13.153  
 Directora Técnica



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

Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos

- Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5\%$  de sujetos tratados con lenalidomida
  - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento de grado 3 o 4 en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida
  - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida
- Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica: Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

1160

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

• Mieloma múltiple

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

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

• Síndromes mielodisplásicos

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

Tromboembolismo venoso

El uso de lenalidomida con dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida en monoterapia (ver sección 4.5). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la Clasificación de órganos del sistema: trastornos de la sangre y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia intracraneal); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (epistaxis); trastornos gastrointestinales

Laboratorio DOSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.153  
 Director Técnica

d

(hemorragia gingival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); trastornos renales y urinarios (hematuria); lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

#### Reacciones alérgicas

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

#### Reacciones cutáneas graves

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

#### Segundas neoplasias malignas primarias

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

#### Leucemia mieloide aguda

##### • Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de melfalán a dosis altas y trasplante alogénico de células madre (ASCT) (ver sección 4.4).

##### • Síndromes mielodisplásicos

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de delección (5q) (ver sección 4.4). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6% en pacientes con un cariotipo complejo.

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

#### Trastornos hepáticos

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

#### Rabdomiolisis

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

#### Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo (ver sección 4.4 Trastornos tiroideos).

#### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado perforaciones gastrointestinales durante el tratamiento con lenalidomida. Las perforaciones gastrointestinales pueden dar lugar a complicaciones sépticas y pueden asociarse con un desenlace mortal.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo

#### Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg y en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 400 mg. La toxicidad limitante



1160

Laboratorio DOSA S.A.  
Marta Cecilia Terzo  
Farmacóloga M.N.: 13.153  
Especialista Técnico

d



de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

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

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente (menor a 25°C).

Mantener el producto en su estuche de venta.

1160

Presentaciones.

LENOMEL® 5, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

LENOMEL® 10, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

LENOMEL® 15, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

LENOMEL® 25, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

**Instrucciones de uso y manipulación**

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.

Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.

Su ingestión puede ser letal.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234" Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.697

Fecha de última actualización:

Elaborado en:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Fraccionado en:

**LABORATORIO DOSA S.A.**

GIRARDOT1369- (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Tec.: María O. Terzo, Farmacéutica

LND-P-01-03



Laboratorio DOSA S.A.  
*María O. Terzo*  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica