

BUENOS AIRES, 24 DE FEBRERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000420-15-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

## DISPOSICIÓN N° 2036

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 2036

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ULTRA PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ULTRAMID y nombre/s genérico/s LENALIDOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION05.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION08.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18 .



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 2036

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

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma ULTRA PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/10/2016 11:24:18 aprobado.

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

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



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 2036

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000420-15-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1  
Host: 127.0.0.1:8080

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**ULTRAMID 5 - LENALIDOMIDA 5 mg**  
**ULTRAMID 10 - LENALIDOMIDA 10 mg**  
**ULTRAMID 15 - LENALIDOMIDA 15 mg**  
**ULTRAMID 25 - LENALIDOMIDA 25 mg**  
**Cápsulas duras**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada**

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- **Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.**
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

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

### **1.- ¿QUE ES ULTRAMID Y PARA QUE SE UTILIZA?**

**Qué es Ultramid**

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

**Ultramid se utiliza en adultos para:**

- 1. Mieloma múltiple**
- 2. Síndromes mielodisplásicos**
- 3. Linfoma de células del manto**

#### **1. Mieloma múltiple y Ultramid**

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos de la sangre, que se llaman células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican sin control. Esto puede dañar los huesos y los riñones.

El mieloma múltiple por lo general no tiene cura. Sin embargo, se pueden reducir mucho los signos y síntomas o pueden desaparecer durante un periodo de tiempo. A esto se le llama "remisión". Para el tratamiento del mieloma múltiple, Ultramid se toma en combinación con otros medicamentos.

#### **Ultramid en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

Ultramid se utiliza únicamente en pacientes de nuevo diagnóstico cuando no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea.

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

En los pacientes de nuevo diagnósticos hay dos tipos de tratamiento:

- Ultramid junto con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".
- Ultramid junto con un medicamento de quimioterapia llamado "melfalán" y un inmunosupresor llamado "prednisona". Tomará estos medicamentos al comenzar el tratamiento y luego continuará tomando Ultramid solo.

#### **Ultramid en pacientes con mieloma múltiple tratados anteriormente con al menos otro tipo de tratamiento**

- Ultramid se toma junto con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".

Ultramid puede frenar el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple. También ha demostrado retrasar la reaparición del mieloma múltiple tras el tratamiento.

## **2. Síndromes mielodisplásicos y Ultramid**

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de muchas enfermedades diferentes de la sangre y de la médula ósea. Las células de la sangre se vuelven anormales y no funcionan correctamente. Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas entre los que están un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), la necesidad de transfusión de sangre y el riesgo de infección.

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

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

Ultramid puede aumentar el número de glóbulos rojos sanos que produce el organismo al reducir el número de células anormales:

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

## **3. Linfoma de células del manto y Ultramid**

El linfoma de células del manto (LCM) es un cáncer del tejido linfático (parte del sistema inmunológico) que afecta a un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos B. El LCM es una enfermedad en la que las células B crecen sin control y se acumulan en el tejido linfático, la médula ósea o la sangre.

Ultramid por sí solo se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de LCM previamente tratado.

### **Cómo actúa Ultramid**

Ultramid actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer.

Actúa de diversas formas:

- detiene el desarrollo de las células cancerosas
- detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer
- estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ultramid**

### **No tome Ultramid:**

- Si está embarazada, si cree que pueda estarlo o si planea quedarse embarazada, ya que se espera que Ultramid sea perjudicial para el feto (ver sección 2, "Advertencias y precauciones" y "Embarazo y lactancia").
- Si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo (ver sección 2, "Advertencias y precauciones" y "Embarazo y lactancia"). Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- Si es alérgico a lenalidomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

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

### **Advertencias y precauciones**

#### **Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si:**

- ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias
- tiene algún signo de infección, como tos o fiebre
- tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de Ultramid
- ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos
- tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama "síndrome de lisis tumoral")
- ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida, como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o problemas respiratorios

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

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

### **Análisis y pruebas**

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

- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las 8 primeras semanas de tratamiento (para los pacientes con LCM, esto tendrá lugar cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, a partir de entonces, al inicio de cada ciclo)
- Posteriormente, por lo menos cada mes.

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

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

### **Donación de sangre**

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

### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y Ultramid**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, y entre ellos, los medicamentos a base de hierbas. Esto se debe a que Ultramid puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos.

Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Ultramid.

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

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

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

#### **Embarazo**

#### Mujeres que toman Ultramid

- No debe tomar Ultramid si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
- No se debe quedar embarazada mientras toma Ultramid. Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada (ver "Anticoncepción" a continuación).

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

#### Hombres que toman Ultramid

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

#### **Lactancia**

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

#### **Anticoncepción**

Para las mujeres que toman Ultramid

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

Si puede quedarse embarazada:

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

Y

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

#### **Para los hombres que toman Ultramid**

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Ultramid contiene lactosa**

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

### **3. Cómo tomar Ultramid**

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

- Para el tratamiento del mieloma múltiple, Ultramid se toma en combinación con otros medicamentos (ver sección 1 "Para qué se utiliza Ultramid").
- Para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y del linfoma de células del manto, se toma solo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ultramid solo o de Ultramid en combinación con otros medicamentos indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

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

#### **Ciclo de tratamiento**

Ultramid y los medicamentos que tome junto con Ultramid se toman ciertos días durante el periodo de 4 semanas (28 días).

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

#### **Cuánto Ultramid tomar**

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:

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

Su médico puede examinarle para detectar cambios en su piel tales como manchas rojas o erupciones cutáneas.

Su médico también puede decidir ajustarle la dosis de Ultramid o de los otros medicamentos durante el tratamiento, basándose en los resultados de sus análisis de sangre y en su estado general (ver sección 2, "Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ultramid").

#### **Cómo y cuándo tomar Ultramid**

- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
- No rompa, abra ni mastique las cápsulas.
- Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.
- Debe tomar Ultramid aproximadamente a la misma hora en los días programados.

Para sacar la cápsula del blíster, presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina. No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.

#### **Duración del tratamiento con Ultramid**

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

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

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

#### **Si olvidó tomar Ultramid**

Si olvida tomar Ultramid su hora habitual y:

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

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

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

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

**Efectos adversos graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

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

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

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

Si experimenta alguno de los efectos adversos anteriormente mencionados, consulte a su médico inmediatamente.

**A continuación se incluyen otros efectos adversos**

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

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

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

- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Dolor de estómago
- Cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir

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

- Infección de los senos paranasales (sinusitis) que rodean de la nariz
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos
- Aumento del dolor, tamaño del tumor, enrojecimiento alrededor del tumor
- Aumento o disminución de la tensión, latido cardiaco lento, rápido o irregular
- Oscurecimiento del color de la piel
- Erupciones cutáneas, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel
- Urticaria, picor, aumento de la sudoración, deshidratación
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca, dificultad al tragar
- Acidez de estómago
- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual (que puede ser un síntoma de insuficiencia renal), sangre en la orina
- Dificultad respiratoria especialmente al tumbarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardiaca)
- Dificultad para tener una erección
- Íctus, desmayo
- Debilidad muscular
- Hinchazón de las articulaciones
- Cambios en la hormona tiroidea en la sangre, niveles bajos de calcio, fosfato o magnesio en la sangre
- Depresión
- Sordera
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos
- Pitidos en los oídos (tinnitus)
- Sobrecarga de hierro
- Sed
- Confusión
- Dolor dental
- Pérdida de peso

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

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

- Ciertos tipos de tumores de la piel
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica

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

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

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

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del abdomen y/o espalda, que dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas.
- Silbidos o pitidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación del tejido de los pulmones.
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del abdomen; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (trastorno hepático).
- Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra Ultramid con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor abdominal fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Ultramid**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y la caja después de VTO. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
- No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida.

- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ULTRAMID**

#### **ULTRAMID 5**

Principio activo: Lenalidomida 5 mg.

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Capsula: gelatina y dióxido de titanio.

#### **ULTRAMID 10**

Principio activo: Lenalidomida 10 mg.

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Capsula: gelatina, dióxido de titanio, azorrubina laca alumínica (CI 14720) y colorante azul brillante (CI 42090).

#### **ULTRAMID 15**

Principio activo: Lenalidomida 15 mg.

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Capsula: gelatina, dióxido de titanio, azorrubina laca alumínica (CI 14720) y colorante azul brillante (CI 42090).

#### **ULTRAMID 25**

Principio activo: Lenalidomida 25 mg.

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Capsula: gelatina, dióxido de titanio, azorrubina laca alumínica (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090) y colorante amarillo de quinolina (CI 47005).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de ULTRAMID 5 son blancas.

Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de ULTRAMID 10 son azules.

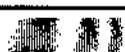
Cada envase contiene tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de ULTRAMID 15 son azules y blancas.

Cada envase contiene tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de ULTRAMID 25 son bordo y gris.

Cada envase contiene tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.



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

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

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

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

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº...

Directora Técnica: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina y/o Avenida

Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...



TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE PROSPECTO

---

**ULTRAMID 5 - LENALIDOMIDA 5 mg**  
**ULTRAMID 10 - LENALIDOMIDA 10 mg**  
**ULTRAMID 15 - LENALIDOMIDA 15 mg**  
**ULTRAMID 25 - LENALIDOMIDA 25 mg**

**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

#### **ULTRAMID 5- LENALIDOMIDA 5 mg**

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5,0 mg

Lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio y gelatina.

#### **ULTRAMID 10- LENALIDOMIDA 10 mg**

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10,0 mg

Lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, azorrubina laca aluminica (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090) y gelatina.

#### **ULTRAMID 15- LENALIDOMIDA 15 mg**

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15,0 mg

Lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, azorrubina laca aluminica (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090) y gelatina.

#### **ULTRAMID 25 - LENALIDOMIDA 25 mg**

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25,0 mg

Lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de titanio, azorrubina laca aluminica (CI 14720), colorante amarillo de quinolina (CI 47005), colorante azul brillante (CI 42090) y gelatina.

#### **Código ATC**

L04AX04

#### **ACCION TERAPEUTICA**

Inmunosupresor

#### **INDICACIONES Y USO**

Mieloma múltiple

Ultramid está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

#### **Síndromes mielodisplásicos**

Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

#### **Linfoma de células del manto**

Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Mecanismo de acción**

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

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado lenalidomida en dos estudios de fase III de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y en dos estudios de fase III de mieloma múltiple en recaída refractario como se describe a continuación.

#### **Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

*Lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes que no son candidatos para un trasplante de células madre*

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de 3 grupos (MM-020) en pacientes de 65 años o mayores o, si eran menores de 65 años, que no fueran candidatos para un trasplante de células madres por su negativa a someterse a dicho trasplante, o porque por razones de coste o de cualquier otro tipo, el trasplante de células madre no estuviera disponible para el paciente. El estudio (MM-020) comparó lenalidomida y dexametasona (Rd) administradas durante 2 periodos de tiempo diferentes (es decir, hasta la progresión de la enfermedad [grupo Rd] o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Rd18]) frente a MPT durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a1 de los 3 grupos de tratamiento.

Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización según la edad ( $\leq 75$  años frente a  $>75$  años), el estadio (estadios I y II frente al estadio III del ISS) y el país.

Los pacientes en los grupos de Rd y Rd18 tomaron 25 mg de lenalidomida una vez al día en los días del 1 al 21 de los ciclos de 28 días conforme al grupo del protocolo. Se administraron 40 mg de dexametasona una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial y la posología de Rd y Rd18 se ajustaron conforme a la edad y la función renal (ver sección 4.2). Los pacientes  $>75$  años recibieron una dosis de 20 mg de dexametasona una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Todos los pacientes recibieron profilaxis con anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, aspirina a dosis bajas) durante el estudio.

La variable principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 1623 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 535 pacientes aleatorizados a Rd, 541 pacientes aleatorizados a Rd18 y 547 pacientes aleatorizados a MPT. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados en los 3 grupos. En general, los sujetos del estudio tenían enfermedad en estadio avanzado: de la población total del estudio, el 41 % estaba en el estadio III del ISS y el 9 % tenía insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina [CLcr]  $<30$  ml/min). La mediana de edad era de 73 años en los 3 grupos.

En un análisis actualizado de la SLP, SLP2 y Supervivencia Global (SG) utilizando la fecha de corte de 3 de marzo de 2014 en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 45,5 meses, los resultados del estudio se presentan en la siguiente tabla.

#### Resumen de los datos globales de eficacia

	Rd (N: 535)	Rd18 (N: 541)	MPT (N: 547)
<b>SLP evaluada por el investigador – (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP, meses (IC del 95 %) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [IC del 95 %] <sup>c</sup> ; valor p <sup>d</sup>			
Rd frente a MPT	0,69 (0,59; 0,80); $<0,001$		
Rd frente a Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $<0,001$		
Rd18 frente a MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
<b>SLP2<sup>e</sup> – (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP2, meses (IC del 95 %) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [IC del 95 %] <sup>c</sup> ; valor p <sup>d</sup>			
Rd frente a MPT	0,74 (0,63; 0,86); $<0,001$		
Rd frente a Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 frente a MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
<b>Supervivencia global (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SG, meses (IC del 95 %) <sup>b</sup>	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [IC del 95 %] <sup>c</sup> ; valor p <sup>d</sup>			
Rd frente a MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd frente a Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 frente a MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
<b>Seguimiento (meses)</b>			
Mediana <sup>f</sup> (mín., máx.): todos los pacientes	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Respuesta del mieloma<sup>g</sup> n (%)</b>			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPMB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)

RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta global: RC, RPMB o RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duración de la respuesta (meses) <sup>h</sup>			
Mediana <sup>a</sup> (IC del 95 %) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = Tratamiento contra el mieloma (por sus siglas en inglés, antimyeloma therapy);  
 IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; d = dexametasona a dosis bajas; HR = razón de riesgo [por sus siglas en inglés, Hazard Ratio]; IMWG = Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma (por sus siglas en inglés, International Myeloma Working Group); IRAC = Comité independiente de adjudicación de la respuesta (por sus siglas en inglés, Independent Response Adjudication Committee); M = melfalán; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; P = prednisona; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; R = lenalidomida; Rd = Rd administradas hasta la documentación de enfermedad progresiva; Rd18 = Rd administradas durante  $\geq 18$  ciclos; EE = error estándar; T = talidomida; RPMB = respuesta parcial muy buena.

<sup>a</sup> La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> El IC del 95 % sobre la mediana.

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

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

<sup>e</sup> Variable de evaluación exploratoria (SLP2)

<sup>f</sup> La mediana es la estadística de una única variable sin ajustar por la censura.

<sup>g</sup> Mejor evaluación de la respuesta adjudicada durante la fase de tratamiento del estudio (para las definiciones de cada categoría de respuesta; fecha de corte de los datos = 24 de mayo de 2013).

<sup>h</sup> Fecha de corte de los datos = 24 de mayo de 2013.

#### *Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con monoterapia en pacientes no candidatos para trasplante*

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 3 grupos (MM-015) en pacientes de 65 años o mayores con una creatinina sérica  $< 2,5$  mg/dl. El estudio comparó lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona (MPR) con o sin monoterapia de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad frente a la administración de melfalán y prednisona durante un máximo de 9 ciclos. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización según la edad ( $\leq 75$  años frente a  $> 75$  años) y el estadio (estadios I y II frente al estadio III del ISS).

Este estudio investigó el uso del tratamiento combinado de MPR (0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días; 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días; y 10 mg/día de lenalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días) como tratamiento de inducción, hasta 9 ciclos. Los pacientes que finalizaron 9 ciclos o que no pudieron finalizar 9 ciclos por motivos de intolerancia pasaron al mantenimiento con monoterapia comenzando con 10 mg de lenalidomida por vía oral en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

La variable principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). En total, 459 pacientes fueron incluidos en el estudio, con 152 pacientes aleatorizados a MPR+R, 153 pacientes aleatorizados a MPR+p y 154 pacientes aleatorizados a MPp+p. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad de los pacientes estaban bien equilibrados en los 3 grupos; cabe destacar que aproximadamente el 50 % de los pacientes

incluidos en cada grupo presentaban las siguientes características: estadio III del ISS, y aclaramiento de la creatinina <60 ml/min. La mediana de edad fue de 71 años en los grupos de MPR+R y MPR+p y de 72 años en el grupo de MPp+p.

En un análisis de la SLP, SLP2 y SG con una fecha de corte de abril de 2013 en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 62,4 meses, los resultados del estudio se presentan en la siguiente tabla.

#### Resumen de los datos globales de eficacia

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
<b>SLP evaluada por el investigador - (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP, meses (IC del 95 %)	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [IC del 95 %]; valor p			
MPR+R frente a MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R frente a MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p frente a MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>SLP2<sup>a</sup> - (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP2, meses (IC del 95 %)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [IC del 95 %]; valor p			
MPR+R frente a MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R frente a MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p frente a MPp+p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
<b>Supervivencia global (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SG, meses (IC del 95 %)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [IC del 95 %]; valor p			
MPR+R frente a MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R frente a MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p frente a MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
<b>Seguimiento (meses)</b>			
Mediana (mín., máx.): todos los pacientes	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Respuesta al mieloma evaluada por el investigador n (%)</b>			
RC	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
RP	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Enfermedad estable (EE)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Respuesta no estimable (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Duración de la respuesta evaluada por el investigador (RC + RP) - (meses)</b>			
Mediana <sup>a</sup> (IC del 95 %)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; HR = razón de riesgo [hazard ratio];

M = melfalán; NE = no estimable; SG = supervivencia global; p = placebo; P = prednisona;

EP = enfermedad progresiva; RP = respuesta parcial; R = lenalidomida; EE = enfermedad estable;

RPMB = respuesta parcial muy buena.

<sup>a</sup> La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier

La SLP2 (variable de evaluación exploratoria) se definió para todos los pacientes (intención de tratar, ITT por sus siglas en inglés, Intention To Treat) como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio del tratamiento contra el mieloma de 3ª línea o la muerte de todos los pacientes aleatorizados.

#### Estudios de soporte sobre mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

Se realizó un estudio de fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico (ECOG E4A03) en 445 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico; 222 pacientes fueron aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona y 223 fueron aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona. Los pacientes aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona recibieron 25 mg de lenalidomida al día los días del 1 al 21 cada 28 días más 40 mg de dexametasona al día los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 cada 28 días durante los primeros cuatro ciclos. Los pacientes aleatorizados al grupo de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona recibieron 25 mg de lenalidomida al día los días del 1 al 21 cada 28 días más una dosis baja de 40 mg/día de dexametasona al día los días 1, 8, 15 y 22 cada 28 días. En el grupo de lenalidomida/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/dosis estándar de dexametasona.

En un análisis *post hoc*, se observó una menor mortalidad en el grupo de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona (6,8 %, 15/220) en comparación con el grupo de lenalidomida/dosis estándar de dexametasona (19,3 %, 43/223), en la población de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 72,3 semanas.

Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, la diferencia en la supervivencia global a favor de lenalidomida/dosis bajas de dexametasona tiende a disminuir.

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

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 del 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días del 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 del 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 del 1 al 4, del 9 al 12, y del 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 del 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 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.

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

En este análisis del seguimiento prolongado y agrupado, la mediana del TaP fue de 60,1 semanas (IC95 %: 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 SLP 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 (mín: 0,1, máx: 254,9) para lenalidomida/dexametasona y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 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 (HR = 0,833; IC 95 % = [0,687-1,009],  $p = 0,045$ ).

**Tabla de 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**

Variable de evaluación	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	164,3 [145,1-192,6]	136,4 [113,1-161,7]	0,833 [0,687-1,009] $p = 0,045$
Supervivencia global a 1 año	82 %	75 %	
<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
Respuesta completa [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	<0,001
			6,08 [3,13-11,80], p
			<0,001

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.

### 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 sub población 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 de 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 = 67	10 mg N = 148
Independencia transfusional (≥182 días) #	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (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	4,6	4,1	0,3	4,1

(semanas)				
Mediana de la duración de la independencia transfusional (semanas)	NA <sup>∞</sup>	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

\* 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  $\geq 1$  g/dl

<sup>∞</sup> No alcanzada (es decir, no se alcanzó la mediana)

En MDS-004, una proporción significativamente mayor de pacientes con síndromes mielodisplásicos alcanzaron la variable principal 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.

Otras variables de evaluación 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 LMA. Los resultados de la respuesta citogenética y de la Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos de la variable principal 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 células del manto**

Se evaluó la seguridad y eficacia de lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto en un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado y abierto frente a un solo medicamento a elección del investigador en pacientes refractarios a su último esquema de tratamiento o que habían presentado de una a tres recaídas (estudio MCL-002).

Participaron pacientes de al menos 18 años con linfoma de células del manto histológicamente documentado y con enfermedad medible mediante TC. Los pacientes tenían que haber recibido un tratamiento previo adecuado con al menos una pauta previa de quimioterapia combinada.

Además, los pacientes no podían ser candidatos para recibir quimioterapia intensiva y/o trasplante en el momento de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 al grupo de lenalidomida o al grupo de control. Se eligió el tratamiento de elección del investigador antes de la aleatorización y consistió en clorambucilo, citarabina, rituximab, fludarabina o gemcitabina en monoterapia.

Se administró lenalidomida a una dosis de 25 mg por vía oral, una vez al día durante los primeros 21 días (D1 a D21) de ciclos repetidos de 28 días hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tenían que recibir una dosis inicial de lenalidomida menor, 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema.

Las características demográficas basales fueron comparables entre el grupo de lenalidomida y el grupo de control. En ambas poblaciones de pacientes la mediana de edad fue de 68,5 años y la proporción hombre/mujer fue comparable. El estado funcional de la escala ECOG fue comparable entre ambos grupos, así como el número de tratamientos previos.

La variable principal de eficacia del estudio MCL-002 fue la supervivencia libre de progresión (SLP). El Comité Independiente de Revisión evaluó los resultados de eficacia para la población por intención de tratar (ITT) y se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla de resumen de los resultados de eficacia – estudio MCL-002, población por intención de tratar**

	<b>Grupo de lenalidomida N = 170</b>	<b>Grupo de control N = 84</b>
<b>SLP</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>SLP, mediana<sup>a</sup> [IC del 95%]<sup>b</sup> (semanas)</b>		
<b>HR secuencial [IC del 95%]<sup>e</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
<b>Prueba de rangos logarítmicos secuencial, valor p<sup>e</sup></b>	0,004	
<b>Respuesta<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Respuesta completa (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Enfermedad estable (EE) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Enfermedad progresiva (EP)	34 (20,0)	26 (31,0)
No realizado/Ausente	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>TRG (RC, RCn, RP), n (%) [IC del 95 %]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
<b>Valor p<sup>e</sup></b>	< 0,001	
<b>TRC (RC, RCn), n (%) [IC del 95 %]<sup>c</sup></b>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
<b>Valor p<sup>e</sup></b>	0,043	
<b>Duración de la respuesta, mediana<sup>a</sup> [IC del 95 %] (semanas)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Supervivencia global</b>		
<b>HR [IC del 95 %]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62; 1,28]	
<b>Prueba de rangos logarítmicos, valor p</b>	0,520	

IC = intervalo de confianza; TRC = tasa de respuesta completa; RC = respuesta completa; RCn = respuesta completa no confirmada; CMD = Comité de Monitorización de Datos; ITT = intención de tratar; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto; NA = no aplicable; TRG = tasa de respuesta global; EP = enfermedad progresiva; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; TCM = trasplante de células madre; EE = enfermedad estable; SE = error estándar.

- <sup>a</sup> La mediana se basó en la estimación de Kaplan-Meier.
- <sup>b</sup> El rango se calculó como los IC del 95 % sobre la mediana del tiempo de supervivencia.
- <sup>c</sup> La media y la mediana son las estadísticas de una única variable sin ajustar por la censura.
- <sup>d</sup> Las variables de estratificación incluyeron el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis (<3 años y ≥3 años), tiempo desde el último tratamiento sistémico previo para el linfoma hasta la primera dosis (<6 meses y ≥6 meses), TCM previo (sí o no) y MIPI basal (riesgo bajo, intermedio y alto).
- <sup>e</sup> La prueba secuencial se basó en una media ponderada de la estadística de una prueba de rangos logarítmicos utilizando la prueba de rangos logarítmicos no estratificada para el aumento del tamaño de la muestra y la prueba de rangos logarítmicos no estratificada del análisis principal. Las ponderaciones se basan en los efectos observados en el momento en que se celebró la tercera reunión del CMD y se basaron en la diferencia entre los efectos observados y los efectos esperados en el momento del análisis principal. Se presentan el HR secuencial y el IC del 95 % correspondiente.

En la población ITT del estudio MCL-002 hubo, en general, un aumento evidente en el número de muertes en las primeras 20 semanas en el grupo de lenalidomida, 22/170 (13 %) frente a 6/84 (7 %) en el grupo de control. En los pacientes con una carga tumoral elevada las cifras correspondientes eran 16/81 (20 %) y 2/28 (7 %).

#### **Farmacocinética**

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

#### **Absorción**

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento. 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>máx</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, SMD y LCM.

#### **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 23 % en los pacientes con mieloma múltiple y del 29 % en voluntarios sanos.

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

#### 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 (OATP1B1), 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.

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

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 alteraciones 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, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

#### 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 recomendable monitorizar la función renal.

#### Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no 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 de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC 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>máx</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 medicamento del organismo. En Posología y Forma de Administración se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

#### 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, SMD o LCM) 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 lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, malrotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el fármaco durante el embarazo.

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

Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron >2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, no observed adverse effect level) se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia 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 al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día.

#### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION**

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer. Las cápsulas de ULTRAMID deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni abrirse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, se deberá saltar esa dosis, (no deben tomarse dos dosis juntas) pero debe tomarse la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

#### ***Mieloma múltiple***

##### ***Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico***

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

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

##### **Dosis recomendada**

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. En pacientes  $\geq 75$  años, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada es de 10 mg una vez al día.

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

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

• Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Dexametasona
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis - 1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis - 2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis - 3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis - 4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis - 5	2,5 mg	NA

• Trombocitopenia

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

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

• Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

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

Si se redujo la dosis de lenalidomida por una TLD hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) en función del criterio médico responsable si la continuación del tratamiento con lenalidomida/dexametasona produjo una mejoría en la función de la médula ósea (ninguna TLD durante al menos 2 ciclos consecutivos y un RAN  $\geq 1500/\mu l$  con un recuento de plaquetas  $\geq 100\ 000/\mu l$  al comienzo de un ciclo nuevo con el nivel de dosis actual).

*Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con monoterapia en pacientes que no son candidatos para un trasplante*

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

### Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con 10 mg/día de lenalidomida sola, por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

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

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

#### • Etapas de reducción de la dosis

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

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

#### • Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior por debajo de Interrumpir el tratamiento con $30 \times 10^9/l$	lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día

#### • Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l^a$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día

dosis distintas a neutropenia	
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

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

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

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

#### 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 utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $<1,0 \times 10^9/l$  y/o si el recuento de plaquetas es  $<75 \times 10^9/l$  o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $<30 \times 10^9/l$ .

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

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

#### • Etapas de reducción de la dosis

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

#### • Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1
Con cada disminución posterior por debajo de $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al

siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día

- Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día

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

#### **Síndromes mielodisplásicos**

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

#### **Dosis recomendada**

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

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

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

- Etapas de reducción de la dosis

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

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

- Trombocitopenia

Quando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$ - $<50 \times 10^9/l$ en al menos 2 ocasiones durante $\geq 7$ días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$ en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

- Neutropenia

Quando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3)

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.

Linfoma de células del manto

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 en ciclos repetidos de 28 días.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

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

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

- Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	25 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	20 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -2	15 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -3	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -4	5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -5	2,5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días <sup>1</sup> 5 mg en días alternos en los días del 1 al 21, cada 28 días

<sup>1</sup> - En países donde se comercializa la cápsula de 2,5 mg.

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5) No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5

• Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$ ) o disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1)
Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o una disminución a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$ ) o una disminución a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5) No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5

• Reacción de exacerbación tumoral

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

### Todos los pacientes

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

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con 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 (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

No se debe utilizar Ultramid en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta menos de 18 años por motivos de seguridad.

#### Población de edad avanzada

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad, con pacientes con síndromes mielodisplásicos de hasta 95 años de edad y con pacientes con linfoma de células del manto de hasta 88 años de edad.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores que recibieron lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

En los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos para trasplante, el tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

- Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

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

- Síndromes mielodisplásicos

En el caso de los pacientes con 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.

- Linfoma de células del manto

En el caso de los pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia global en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años.

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

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

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

- Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (Días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr <50 ml/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día <sup>2</sup> 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis

<sup>1</sup> La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

<sup>2</sup> En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

- Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr <50 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)

diálisis)	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis) En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -1*	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis -2*	2,5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)

\* Etapas de reducción de la dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que reconsidere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

- Linfoma de células del manto

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤CLcr <50 ml/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día <sup>2</sup> 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr <30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis

<sup>1</sup> La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

<sup>2</sup> En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

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

#### 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.

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

##### Advertencia sobre el embarazo

La Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos

malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de la Lenalidomida en los seres humanos.

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

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

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

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

#### **Asesoramiento**

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

- Comprende el riesgo teratogénico 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 halla 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 indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos.

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

- Comprender el riesgo teratogénico 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 halla sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma Ultramid o poco después de haber dejado de tomar Ultramid, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es

recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

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

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

#### **Anticoncepción**

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Comprimidos de progesterona, inhibidores de la ovulación (desogestrel)

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

Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de 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 mIU/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la

prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La Lenalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

#### Antes de iniciar el tratamiento

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

#### Seguimiento y finalización del tratamiento

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

### **VARONES**

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o 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 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

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

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

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

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

#### Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Trastornos cardiovasculares

###### *Infarto de miocardio*

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

###### *Eventos tromboembólicos venosos y arteriales*

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares). Se observó tromboembolismo venoso en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y en monoterapia en síndromes mielodisplásicos.

En pacientes con síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto, 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.

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 superior a 12 g/dl.

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

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración

de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

#### Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Se observó neutropenia de grado 4 en menor medida en los grupos de lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que en el grupo comparador (el 8,5 % en los grupos de Rd [tratamiento continuo] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida (MPT). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 fueron similares a los del grupo comparador (el 0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona Rd y Rd18 en comparación con el 0,7 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten, y podrá ser necesario reducir la dosis.

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Rd y Rd18 que en el grupo comparador (8,1 % frente a 11,1 %, respectivamente). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (el 34,1 % en el grupo de pacientes tratados con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] y melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p. Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con in MPp+p.

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (el 40,4 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7 % en los pacientes tratados con MPp+p. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

- Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona. En los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten, y podrá ser necesario reducir la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3 % y 0,0 % en los tratados con placebo/dexametasona. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

- Síndromes mielodisplásicos

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

- Linfoma de células del manto

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

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT. Se produjeron infecciones de grado  $\geq 3$  en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

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.

Trastornos tiroideos

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

#### Neuropatía periférica

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

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

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

#### Carga tumoral

- Linfoma de células del manto

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

#### **Muerte temprana**

En el estudio MCL-002 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana; hubo 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81(40 %) y 6/28 (21 %).

#### **Acontecimientos adversos**

En el estudio MCL-002, durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11(64 %).

Por lo tanto, los pacientes con una carga tumoral elevada deben ser estrechamente monitorizados para detectar las reacciones adversas, incluidos los signos de reacción de exacerbación tumoral (RET). Consultar los ajustes de la dosis en caso de RET.

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de  $\geq 5$  cm de diámetro o 3 lesiones de  $\geq 3$  cm.

#### Reacción de exacerbación tumoral

- Linfoma de células del manto

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

#### Reacciones alérgicas

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

#### Reacciones cutáneas graves

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

#### Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Ultramid contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosano 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 tratado que recibieron lenalidomida/dexametasona (3,98 por 100 años-persona) en comparación con los grupos de control (1,38 por 100 años-persona). 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 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), SMD) en pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,36 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona se ha observado un aumento de 2,12 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,57

por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,74 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100-personas) no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión durante un periodo de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de la incidencia de SNMP hematológicas en pacientes que recibieron lenalidomida inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (ASCT por sus siglas en inglés, Autologous Stem Cell Transplant), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,27 a 1,56 frente a 0,46 a 0,53 por 100 años-persona, respectivamente). Los casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) observados en los ensayos clínicos fueron en pacientes que recibieron lenalidomida en el ámbito postrasplante autólogo de células madre.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con Ultramid ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y ASCT. 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 que presentan una anomalía de delección (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de Ultramid 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 Ultramid cuando el SMD está asociado a la delección (5q) y a una citogenética compleja.

##### • Estado de TP53

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

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

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

#### Trastornos hepáticos

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

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

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

#### Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

#### Cataratas

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

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

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

#### Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. 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 medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores.

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

#### Warfarina

La administración concomitante de 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.

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

#### Digoxina

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

#### Estatinas

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

#### Dexametasona

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

#### Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (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.

### **FERTILIDAD, 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. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o 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 indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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 baja o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

#### *Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona*

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8 %)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

### *Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona*

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR+R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MPp+p) fueron:

- neutropenia febril (6,0 %)
- anemia (5,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con MPR+R o MPR+ p que con MPp+p fueron: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (70,0 %), leucopenia (38,8 %), estreñimiento (34,0 %), diarrea (33,3 %), erupción cutánea (28,9 %), pirexia (27,0 %), edema periférico (25,0 %), tos (24,0 %), disminución del apetito (23,7 %) y astenia (22,0 %).

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

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 observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:

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

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

### *Síndromes mielodisplásicos*

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

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

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

### *Linfoma de células del manto*

El perfil de seguridad global de Ultramid en pacientes con linfoma de células del manto se basa en los datos de 254 pacientes procedentes del estudio MCL-002 de fase II, aleatorizado y controlado. Además, se han incluido en la tabla de las RAM del estudio de soporte MCL-001.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio MCL-002 (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron:

- Neutropenia (3,6 %)
- Embolia pulmonar (3,6 %)
- Diarrea (3,6 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio MCL-002 fueron neutropenia (50,9 %), anemia (28,7 %), diarrea (22,8 %), fatiga (21,0 %), estreñimiento (17,4 %), pirexia (16,8 %) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2 %).

En el estudio MCL-002 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana, 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %).

Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %).

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de  $\geq 5$  cm de diámetro o 3 lesiones de  $\geq 3$  cm.

#### Tabla de reacciones adversas

##### *Tabla resumen para terapia combinada*

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados para mieloma múltiple se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); 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 de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

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

Tabla de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalan y prednisona

Sistema de Clasificación de	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
-----------------------------	--------------------------	-----------------------------

Órganos		
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma epidermoide de piel <sup>^*</sup>	<u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel <sup>**</sup> <u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia <sup>^</sup> , trombocitopenia <sup>^</sup> , anemia, trastorno hemorrágico <sup>^</sup> , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia <sup>^</sup> , trombocitopenia <sup>^</sup> , anemia, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril <sup>^</sup> , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación, coagulopatía
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad*	
<b>Trastornos endocrinos</b>	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<u>Muy frecuentes</u> Depresión, insomnio <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u>

	<u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	Hemorragia intracraneal <sup>^</sup> , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), Tinnitus	
Trastornos cardiacos	<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 (incluido agudo) <sup>^</sup> , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica
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>	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <sup>^</sup> <u>Frecuentes</u> Vasculitis <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, epistaxis <sup>^</sup>	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio, disnea
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (Incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) <sup>^</sup> , sequedad de boca, estomatitis, disfagia <u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiflitis	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático*^	<u>Frecuentes</u> Colestasis, pruebas anormales de la función hepática <u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático^
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, prurito <u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema <u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<u>Frecuentes</u> Exantemas
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia <u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia	<u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo <u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<u>Muy frecuentes</u> Insuficiencia renal (incluida aguda) <u>Frecuentes</u> Hematuria^, retención urinaria, incontinencia urinaria <u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido	<u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	<u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de</b>	<u>Frecuentes</u> Caídas, Contusión^	

procedimientos terapéuticos		
-----------------------------	--	--

^Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas

\*Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

\*\* Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

#### Tabla resumen para monoterapia

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados por síndromes mielodisplásicos y por linfoma de células del manto se incluyen a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia.

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

#### Tabla de Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<u>Muy Frecuentes</u> Neumonía $\emptyset$ <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) $\emptyset$ , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^</sup> , leucopenias	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> $\emptyset$ , neutropenia <sup>^</sup> $\emptyset$ , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril <sup>^</sup>
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hiperglucemia $\emptyset$ , disminución del apetito
Trastornos		<u>Frecuentes</u>

psiquiátricos		Alteración del estado de ánimo^~
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo^0, fibrilación auricular0, insuficiencia cardiaca0
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis^	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea0, náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda0
Trastornos renales y urinarios		<u>Poco frecuentes</u> Insuficiencia renal0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		<u>Frecuentes</u> Caldas
--------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------

^Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

~La alteración del estado de ánimo se notificó 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 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.

Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)

- o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5$  % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo

- o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo

- o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo

- Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos

- o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5$  % de sujetos tratados con lenalidomida

- o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida

- o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida

**Tabla de Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida**

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía <u>Frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)∅, neumonía∅

	Sinusitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas <sup>^</sup> ∅, carcinomabasocelular∅
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^</sup> , leucopenias, anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^</sup> ∅, anemia∅ <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril <sup>^</sup> ∅, leucopenias∅
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia <u>Frecuentes</u> Deshidratación	<u>Frecuentes</u> Deshidratación∅, hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo (incluido agudo) <sup>^</sup> ∅, insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipotensión	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda∅, embolia pulmonar <sup>^</sup> ∅, hipotensión∅
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea	<u>Frecuentes</u> Disnea∅
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas∅, vómitos∅, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	<u>Frecuentes</u> Diarrea∅, dolor abdominal∅, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis	<u>Frecuentes</u> Exantemas

subcutáneo	alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular $\diamond$ , dolor en las extremidades
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal $\diamond$
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	<u>Frecuentes</u> Pirexia $\diamond$ , astenia $\diamond$ , fatiga

<sup>^</sup>Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas

$\diamond$ Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto.

Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

- Estudio de fase II controlado de linfoma de células del manto

- o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5$  % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control

- o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el  $\geq 1$  % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control

- o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el  $\geq 1$  % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control

- Estudio de fase II de un solo grupo de linfoma de células del manto

- o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5$  % de sujetos

- o Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos

- o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

*Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización*

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotales, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Tabla de Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepato biliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<u>Poco frecuentes</u> Angioedema <u>Raras</u> Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^ <u>Frecuencia no conocida</u> Vasculitis leucocitoclástica†

^Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Terato genicidad

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 indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida en los seres humanos.

##### Neutropenia y trombocitopenia

• *Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona*

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una incidencia menor de neutropenia de grado 4 (8,5 % en Rd y Rd18, en comparación con el 15 % en MPT). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en comparación con 0,7 % en MPT).

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una incidencia menor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1 % en Rd y Rd18, en comparación con el 11 % en MPT).

• *Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona*

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 7,8 % en MPP+p). Se observó una incidencia mayor de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 0,0 % en MPP+p).

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7 % en los pacientes tratados con MPP+p).

• *Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo*

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).

• *Linfoma de células del manto*

En los pacientes con linfoma de células del manto, lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (43,7 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 33,7 % en los pacientes del grupo de control en el estudio de fase II). Se

observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 6,0 % de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

#### 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 tratados con melfalán y prednisona o en monoterapia en pacientes con síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida en monoterapia. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

#### Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en 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 (hemorragia gingival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); trastornos renales y urinarios (hematuria); lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

#### Reacciones alérgicas

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

#### Reacciones cutáneas graves

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

#### Segundas neoplasias malignas primarias

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

#### Leucemia mieloide aguda

##### • Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de melfalán a dosis altas y ASCT. Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

##### • 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). 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 Ultramid 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 las siguientes reacciones adversas poscomercialización (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

#### Rabdomiólisis

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

#### Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo.

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

En el estudio MCL-002, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con lenalidomida presentaron RET en comparación con el 0% del grupo de control. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1, y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento y la mayoría de las notificaciones fueron de grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión  $\geq 7$  cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. En el estudio MCL-002, se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En el estudio de soporte MCL-001, aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaron RET; todas las notificaciones fueron de grado 1 o 2 en cuanto a la gravedad y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. No se notificó ningún caso de SLT en el estudio MCL-001.

#### 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.

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

#### **PRESENTACION**

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de ULTRAMID 5 son blancas.

Cada envase contiene uno o tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 7 o de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de ULTRAMID 10 son azules.

Cada envase contiene tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de ULTRAMID 15 son azules y blancas.

Cada envase contiene tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

Las cápsulas duras de ULTRAMID 25 son bordo y gris.

Cada envase contiene tres blísters, cada blíster contiene siete cápsulas. Esto supone un total de 21 cápsulas por envase.

#### **CONSERVACION**

Almacene ULTRAMID a temperaturas entre 15 y 25°C, en su envase original

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

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

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

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

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**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**

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

Directora Técnica: Farmacéutica Herminia T. Tello.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina y/o Avenida

Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...



TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

---

**ULTRAMID 5**

**LENALIDOMIDA 5 mg**  
**Cápsulas duras**

LOTE.:

VTO:



anmat

TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalOperatorSequence

Operator: ReadFontHeader

Position: 3090

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

---

**ULTRAMID 15**

**LENALIDOMIDA 15 mg**  
**Cápsulas duras**

LOTE.:

VTO:



**TELLI Herminia Teresa**  
**CUIL 27251400593**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

---

**ULTRAMID 25**

**LENALIDOMIDA 25 mg**  
Cápsulas duras

LOTE.:

VTO:



TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**ULTRAMID 5**

**LENALIDOMIDA 5 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Principio activo: Lenalidomida 5,0 mg

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Cápsula: gelatina y dióxido de titanio.

**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

**Contenido:** 7 o 21 capsulas duras

Almacene ULTRAMID a temperaturas entre 15 y 25°C, en su envase original

***Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños  
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no  
puede repetirse sin nueva receta médica***

LOTE:

VTO:

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

Directora Técnica: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina y/o Avenida

Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

---

**ULTRAMID 10**

**LENALIDOMIDA 10 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Principio activo: Lenalidomida 10,0 mg

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Cápsula: gelatina, dióxido de titanio, azorrubina laca aluminica (CI 14720) y colorante azul brillante (CI 42090).

**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

**Contenido:** 21 capsulas duras

Almacene ULTRAMID a temperaturas entre 15 y 25°C, en su envase original

***Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños***  
***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica***

LOTE:

VTO:

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

Directora Técnica: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

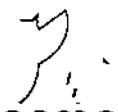
Elaboración y Acondicionamiento Primario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina v/o Avenida

Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**anmat**

TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

---

**ULTRAMID 15**

**LENALIDOMIDA 15 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Principio activo: Lenalidomida 15,0 mg

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Capsula: gelatina, dióxido de titanio, azorrubina laca aluminica (CI 14720) y colorante azul brillante (CI 42090).

**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

**Contenido:** 21 capsulas duras

Almacene ULTRAMID a temperaturas entre 15 y 25°C, en su envase original

***Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños***  
***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no***  
***puede repetirse sin nueva receta médica***

LOTE:

VTO:

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

Directora Técnica: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina v/o Avenida

Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

---

**ULTRAMID 25**

**LENALIDOMIDA 25 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada cápsula contiene:

Principio activo: Lenalidomida 25,0 mg

Excipientes: lactosa anhidra CD, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Capsula: gelatina, dióxido de titanio, azorrubina laca aluminica (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090) y colorante amarillo de quinolina (CI 47005).

**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

**Contenido:** 21 capsulas duras

Almacene ULTRAMID a temperaturas entre 15 y 25°C, en su envase original

***Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños***  
***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica***

LOTE:

VTO:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°...

Directora Técnica: Farmacéutica Herminia T. Telli.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina v/o Avenida

Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



anmat

TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

1 de marzo de 2017

**DISPOSICIÓN N° 2036**

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

**CERTIFICADO N° 58314**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000420-15-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LENALIDOMIDA 5 mg - CAPSULA DURA

No Corresponde

LENALIDOMIDA 25 mg - CAPSULA DURA

No Corresponde

LENALIDOMIDA 10 mg - CAPSULA DURA

No Corresponde

LENALIDOMIDA 15 mg - CAPSULA DURA

No Corresponde



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Caballito 2451

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869

Buenos Aires, 24 DE FEBRERO DE 2017.-

**DISPOSICIÓN N° 2036**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58314**

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

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

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7455

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ULTRAMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Ceseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C110LAAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

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

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

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

LACTOSA ANHIDRA CD 299 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 191 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg POLVO
GELATINA 99,1432 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,8568 mg CÁPSULA

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

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

Contenido por envase primario: 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 BLISTER CON 7 CÁPSULAS

3 BLISTERS CON 7 CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 7, 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX04

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

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

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ultramid está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. Ultramid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

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

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ULTRAMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

LENALIDOMIDA 10 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA ANHIDRA CD 296,5 mg POLVO  
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 188,5 mg POLVO  
 CROSCARMELOSA SODICA 25 mg POLVO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg POLVO  
 AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,006 mg CÁPSULA  
 DIOXIDO DE TITANIO 0,3713 mg CÁPSULA  
 GELATINA 99,5877 mg CÁPSULA  
 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,035 mg CÁPSULA

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

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

Contenido por envase primario: 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS CON 7 CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 25º C

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ultramid está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. Ultramid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ULTRAMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA ANHIDRA CD 289 mg POLVO CROSCARMELOSA SODICA 25 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg POLVO AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,143 mg CÁPSULA DIOXIDO DE TITANIO 0,3256 mg CÁPSULA COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,00108 mg CÁPSULA COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,00198 mg CÁPSULA GELATINA 99,5283 mg CÁPSULA CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 181 mg POLVO

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

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AD), CABA

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

Contenido por envase primario: 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS CON 7 CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ultramid está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. Ultramid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

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

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

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. TRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ULTRAMID

Nombre Genérico (IFA/s): LENALIDOMIDA

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

LENALIDOMIDA 15 mg

**Excipiente (s)**

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

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

COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,014 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 0,6626 mg CÁPSULA  
GELATINA 99,321 mg CÁPSULA  
LACTOSA ANHIDRA CD 294 mg POLVO  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 186 mg POLVO  
CROSCARMELOSA SODICA 25 mg POLVO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg POLVO  
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,0024 mg CÁPSULA

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

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

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS CON 7 CÁPSULAS CADA UNO

Presentaciones: 21

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04

Acción terapéutica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ultramid está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. Ultramid en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al

Tel. (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

menos un tratamiento previo. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Ultramid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AV. IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

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

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

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000420-15-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

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