



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

**Disposición**

Número: DI-2018-5808-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 6 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000264-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000264-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENOMEL / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA 5mg, 10 mg, 15 mg Y 25 mg; aprobada por Certificado N° 56.697.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENOMEL / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA

DURA 5mg, 10 mg, 15 mg Y 25 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-19501554-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.697, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000264-18-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.06.06 09:43:12 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
33715117564  
Date: 2018.06.06 09:45:16 -0300

# PROYECTO DE PROSPECTO



**LENOMEL® 5**  
**LENALIDOMIDA 5mg**  
**LENOMEL® 10**  
**LENALIDOMIDA 10mg**

**LENOMEL® 15**  
**LENALIDOMIDA 15mg**  
**LENOMEL® 25**  
**LENALIDOMIDA 25mg**

ANMAT - MESA DE ENTRADAS  
Matriculado N° 176

Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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

## Composición cuali-cuantitativa:

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

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

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

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

**Acción Terapéutica:**  
Inmunomodulador.

### Indicaciones terapéuticas

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

#### Mieloma múltiple (MM)

LENOMEL® como monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que hayan recibido un trasplante autólogo de células madre.

LENOMEL® como terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple previamente no tratado, que no se consideren elegibles para trasplante.

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

#### Síndromes mielodisplásicos (MDS)

LENOMEL® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de detección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

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

LENOMEL® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de las Células del Manto en recaída o refractario.

IF-2018-19501689-APN-DHR/ANMAT

**Propiedades farmacológicas**  
**Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Inmunomodulador Código ATC: L04 AX04.

El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones 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 mediada por el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citosinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$ ) por los monocitos.

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

**Ensayos clínicos**

La eficacia y la seguridad de lenalidomida se han evaluado en cinco estudios de fase III de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, en dos estudios de fase III de mieloma múltiple en recaída refractario, en un estudio de fase III y un estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos y en un estudio de fase II de linfoma de células del manto como se describe a continuación.

**Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico**

**• Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un ASCT**

Se evaluó la seguridad y eficacia del mantenimiento con lenalidomida en dos ensayos de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de 2 grupos, de grupos paralelos y controlados con placebo: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

**CALGB 100104**

Eran candidatos los pacientes de entre 18 y 70 años con MM activo que precisaba tratamiento y sin progresión previa tras el tratamiento inicial.

En los 90-100 días posteriores al ASCT, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir mantenimiento con lenalidomida o placebo. La dosis de mantenimiento fue de 10 mg una vez al día, en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días (se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses, en ausencia de toxicidad limitante de la dosis), y se continuó con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

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

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité de monitorización de datos, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, se permitió a los pacientes del grupo de placebo cambiar para recibir lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad.

Los resultados de SLP al romper el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, utilizando una fecha de corte del 17 de diciembre 2009 (seguimiento de 15,5 meses) mostraron una reducción del 62 % del riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en favor de la lenalidomida (HR = 0,38; IC del 95 % 0,27; 0,54;  $p < 0,001$ ). La mediana de la SLP global fue de 33,9 meses (IC del 95 % NE, NE) en el grupo de lenalidomida frente a 19,0 meses (IC del 95 % 16,2; 25,6) en el grupo de placebo.

Se observó un beneficio respecto a la SLP en el subgrupo de pacientes con RC y en el subgrupo de pacientes que no logró una RC.

Los resultados del estudio, utilizando como fecha de corte 1 de febrero de 2016, se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Resumen de los datos globales de eficacia**

Variable principal	Lenalidomida (n=231)	Placebo (n=229)
<b>SLP evaluada por el investigador</b>		
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP, meses [IC 95%] <sup>b</sup>	56,9 [41,9 – 71,7]	29,4 [20,7 – 35,5]
HR [IC 95%] <sup>c</sup> ; valor de p	0,61 [0,48; 0,76]; <0,001	
<b>SLP2<sup>d</sup></b>		
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP2, meses [IC 95%] <sup>b</sup>	80,2 [63,3 – 101,8]	52,8 [41,3 – 64,0]
HR [IC 95%] <sup>c</sup> ; valor de p	0,61 [0,48; 0,78]; <0,001	
<b>Supervivencia global</b>		
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SG, meses [IC 95%] <sup>b</sup>	111,0 [101,8 – NE]	84,2 [71,0 – 102,7]
- Supervivencia global a 8 años, % (EE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [IC 95%] <sup>c</sup> ; valor de p <sup>e</sup>	0,61 [0,46; 0,81]; <0,001	
<b>Seguimiento</b>		
- Mediana <sup>a</sup> (mín, máx), meses: todos los pacientes que sobrevivieron	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; HR = Hazard Ratio; máx. = máximo; mín. = mínimo; NE = no estimable; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; EE = error estándar.

<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 Cox que compara las funciones de riesgo asociadas a los grupos de tratamiento indicados.

<sup>e</sup> El valor p se basa en el test de rangos logarítmicos (log-rank) no estratificado de las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier entre los grupos de tratamiento indicados.

IF-2018-19501689-APN-**DERM#ANMAT** S.A.



\* Variable exploratoria (SLP2). La lenalidomida administrada a los sujetos del grupo de placebo que pasaron antes de la progresión de la enfermedad, cuando se rompió el ciego, no se consideró un tratamiento de segunda línea.

† Mediana de seguimiento tras el ASCT en todos los sujetos que sobrevivieron.

Fechas de corte de los datos: 17 de diciembre de 2009 y 1 de febrero de 2016



IFM 2005-02

Fueron candidatos los pacientes <65 años en el momento del diagnóstico que se habían sometido a un ASCT y habían alcanzado una respuesta de enfermedad estable, al menos, en el momento de la recuperación hematológica. Los pacientes fueron aleatorizados a mantenimiento con lenalidomida o placebo (10 mg una vez al día en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días, se aumentó a 25 mg una vez al día tras 3 meses en ausencia de toxicidad limitante de la dosis) tras 2 etapas de consolidación con lenalidomida (25 mg una vez al día los días 1-21 de un ciclo de 28 días). El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad.

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

Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité de monitorización de datos, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, los pacientes a los que se administraba placebo no cambiaron a tratamiento con lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad. Se interrumpió el grupo de lenalidomida, como medida proactiva de seguridad, tras observar un desequilibrio de SAMP.

Los resultados de SLP cuando se rompió el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, utilizando una fecha de corte del 7 de julio de 2010 (seguimiento de 31,4 meses) demostraron una reducción del 48 % del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en favor de la lenalidomida (HR = 0,52; IC del 95 % 0,41; 0,66; p < 0,001). La mediana de la SLP global fue de 40,1 meses (IC del 95 % 35,7; 42,4) en el grupo de lenalidomida frente a 22,8 meses (IC del 95 % 20,7; 27,4) en el grupo de placebo.

El beneficio de SLP fue inferior en el subgrupo de pacientes con RC que en el subgrupo de pacientes que no lograron una RC.

La SLP actualizada, utilizando una fecha de corte del 1 de febrero de 2016 (seguimiento de 96,7 meses) sigue mostrando un beneficio en la SLP: HR = 0,57 (IC del 95 % 0,47; 0,68; p < 0,001). La mediana de la SLP global fue de 44,4 meses (39,6, 52,0) en el grupo de lenalidomida frente a 23,8 meses (IC del 95 % 21,2; 27,3) en el grupo de placebo. Para la SLP2, la HR observada fue de 0,80 (IC del 95 % 0,66; 0,98; p = 0,026) para lenalidomida frente a placebo. La mediana de la SLP2 global fue de 69,9 meses (IC del 95 % 58,1; 80,0) en el grupo de lenalidomida frente a 58,4 meses (IC del 95 % 51,1; 65,0) en el grupo de placebo. Para la SG, la HR observada fue de 0,90 (IC del 95 % 0,72; 1,13; p = 0,355) para lenalidomida frente a placebo. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 105,9 meses (IC del 95 % 88,8; NE) en el grupo de lenalidomida frente a 88,1 meses (IC del 95 % 80,7; 108,4) en el grupo de placebo.

**\* 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 madre 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) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización según la edad (<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. 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 tabla 2.

Tabla 2: Resumen de los datos globales de eficacia

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
SLP evaluada por el Investigador (meses)			
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP, meses (IC 95%) <sup>b</sup>	26,0 [20,7 – 29,7]	21,0 [19,7 – 22,4]	21,9 [19,8; 23,9]
HR (IC 95%) <sup>c</sup> ; valor de p <sup>d</sup>		0,69 [0,59; 0,80]; <0,001	
Rd frente a MPT		0,71 [0,61; 0,83]; <0,001	
Rd18 frente a MPT		0,99 [0,86; 1,14]; 0,866	
SLP2 <sup>e</sup> (meses)			
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP2, meses (IC 95%) <sup>b</sup>	42,9 [38,1 – 47,4]	40,0 [36,2 – 44,2]	35,0 [30,4 – 37,8]
HR (IC 95%) <sup>c</sup> ; valor de p <sup>d</sup>		0,74 [0,63; 0,86]; <0,001	
Rd frente a MPT		0,92 [0,78; 1,08]; 0,316	
Rd18 frente a MPT		0,80 [0,68; 0,94]; 0,01689	



Supervivencia global (meses)			
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SG, meses [IC 95%] <sup>b</sup>	58,9 [56,0 - NE]	56,7 [50,1 - NE]	48,5 [44,2 - 52,0]
HR [IC 95%] <sup>c</sup> ; valor de p <sup>d</sup>		0,75 [0,62; 0,90]; 0,002	
Rd frente a MPT		0,91 [0,75; 1,09]; 0,305	
Rd18 frente a MPT		0,83 [0,69; 0,99]; 0,034	
Seguimiento (meses)			
- Mediana <sup>a</sup> (mín, máx): todos los pacientes	40,8 [0,0 - 65,9]	40,1 [0,4 - 65,7]	38,7 [0,0 - 64,2]
Respuesta del mielomag n (%)			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,1)
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>e</sup>			
- Mediana <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	35,0 [27,9 - 43,4]	22,1 [20,3 - 24,0]	22,3 [20,2 - 24,9]

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
 Batallado N° 159

Abreviaturas: 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 ≥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 terapia de mantenimiento en 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 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 (≤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 a la terapia de mantenimiento 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 tabla 3.

Tabla 3: Resumen de los datos globales de eficacia

	MPR+R (n=152)	MPR+p (n=153)	MPP+p (n=154)
SLP evaluada por el investigador (meses)			
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP, meses [IC 95%]	27,4 [21,3 - 35,0]	14,3 [13,2 - 15,7]	13,1 [12,0; 14,8]
HR [IC 95%] <sup>c</sup> ; valor de p		0,37 [0,27; 0,50]; <0,001	
MPR+R frente a MPP+p		0,47 [0,35; 0,65]; <0,001	
MPR+p frente a MPP+p		0,78 [0,60; 1,01]; 0,059	
SLP2 (meses)			
- Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP2, meses [IC 95%]	39,7 [29,2 - 48,4]	27,8 [23,1 - 33,1]	28,8 [24,8 - 33,1]

4  
 página 4 de 12  
 A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
 Batallado N° 159

HR [IC 95%]; valor de 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 95%]	55,9 [49,1 - 67,5]	51,9 [43,1 - 60,6]	53,9 [47,3 - 64,2]
HR [IC 95%]; valor de 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	48,0 [0,8 - 73,8]	46,3 [0,5 - 71,9]	50,4 [0,5 - 73,3]
<b>Respuesta del 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 95%]	26,5 [19,4 - 35,8]	12,4 [11,2 - 13,9]	12,0 [9,4 - 14,5]



P.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
 Refoliado N° 180

Abreviaturas: 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**

Según estudios publicados, dos ensayos fase III (MM-009 y MM-010) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados anteriormente. El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los ensayos MM-009 y MM-010, así como un 45,6% de los 353 pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en estos mismos ensayos, tenía 65 años o más. En ambos ensayos, los pacientes del grupo tratado con lenalidomida/dexametasona (len/dex) tomaron 25 mg de lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 22 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (placebo/dex) tomaron 1 cápsula de placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos ensayos, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos. La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo a progresión (TaP). En el ensayo MM-009 se evaluaron en total 353 pacientes: 177 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 176 en el tratado con placebo/dexametasona. En el estudio MM-010 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona, y 175 en el tratado con placebo/dexametasona. En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad al inicio del ensayo eran comparables entre ambos grupos. En ambas poblaciones de pacientes la edad media era de 63 años y el índice hombre/mujer comparable. El estado o rendimiento general (Performance Status) según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue comparable entre ambos grupos, al igual que el número y el tipo de tratamientos previos. Los análisis intermedios planificados a priori de ambos ensayos demostraron la superioridad estadísticamente significativa (p<0,00001) del tratamiento con lenalidomida/dexametasona frente al tratamiento con placebo/dexametasona para la variable principal de eficacia del ensayo, el TaP (mediana de duración del seguimiento de 98,0 semanas). Las tasas de respuesta completa y de respuesta global en el grupo tratado con lenalidomida/dexametasona también fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dexametasona en ambos ensayos. Los resultados de estos análisis preliminares llevaron posteriormente a romper el ciego de ambos ensayos.

IF-2018-19501689-A-PIN-DRM#ANMAT

*[Handwritten signature]*

pacientes del grupo placebo/dexametasona recibieron 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 4 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 (IC 95 %: 44,3-73,1) en los pacientes tratados con len/dex (n=353), en comparación con 20,1 semanas (IC 95 %: 17,7-20,3) en los pacientes tratados con placebo/dex (n=351). La mediana de SLP fue de 48,1 semanas (IC 95 %: 36,4-62,1) en los pacientes tratados con len/dex en comparación con 20,0 semanas (IC 95 %: 16,1-20,1) en los pacientes tratados con placebo/dex. La mediana de la duración del tratamiento fue de 44,0 semanas (mín: 0,1, máx: 254,9) para len/dex y 23,1 semanas (mín: 0,3, máx: 238,1) para placebo/dex. A pesar de ambos ensayos, las tasas de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), y respuesta global (RC+RP) en el grupo tratado con len/dex permanecieron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo/dex. 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 len/dex, en comparación con 136,4 semanas (IC 95 %: 113,1-161,7) en los pacientes tratados con placebo/dex. A pesar del hecho de que 170 de los 351 pacientes aleatorizados para el tratamiento con placebo/dex 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 len/dex en relación con el grupo tratado con placebo/dex (HR = 0,833; IC 95 % = [0,687-1,009], p = 0,045).

Tabla 4: Resumen de los resultados de los análisis de eficacia a partir de la fecha límite del periodo de seguimiento prolongado - Datos agrupados de los ensayos MM-009 y MM-010 (fechas 23 de julio de 2008 y 2 de marzo de 2008, respectivamente)

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

<sup>a</sup> Prueba de rangos logarítmicos (log Rank) bilateral que compara las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento

<sup>b</sup> 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 subpoblación con delección (5q) aislada se muestran por separado (ver sección 4.1 para la indicación aprobada).

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

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

IF-2018-19501689-APN/DERMAT/ANMAT

6

página 6 de 32



Tabla 5: 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 <sup>a</sup> N=69	5 mg <sup>b</sup> N=69	Placebo <sup>c</sup> N=67	10 mg N = 148
Independencia transfusional ( $\geq 182$ días) <sup>d</sup>	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Independencia transfusional ( $\geq 56$ días) <sup>d</sup>	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana del tiempo hasta la independencia transfusional (semanas)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana de la duración de la independencia transfusional (semanas)	NA <sup>e</sup>	NA	NA	114,4
Mediana del aumento en Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>a</sup> Sujetos tratados con 10 mg de lenalidomida 21 días de ciclos de 28 días

<sup>b</sup> Sujetos tratados con 5 mg de lenalidomida 28 días de ciclos de 28 días

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> Asociada a un aumento en Hgb de  $\geq 1$  g/dl

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

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

La mediana del tiempo hasta la independencia transfusional en el grupo de 10 mg de lenalidomida fue de 4,6 semanas. La mediana de la duración de la independencia transfusional no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento, aunque debe superar los 2 años para los sujetos tratados con lenalidomida. La mediana del aumento en hemoglobina (Hgb) desde el valor basal en el grupo de 10 mg fue de 6,4 g/dl. Otros criterios de valoración del estudio incluyeron la respuesta citogenética (en el grupo de 10 mg, se observaron respuestas citogenéticas mayores y menores en el 30,0% y 24,0% de los sujetos, respectivamente), la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la progresión a leucemia mieloide aguda. Los resultados de la respuesta citogenética y de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) fueron coherentes con los hallazgos del criterio principal de valoración y a favor del tratamiento con lenalidomida en comparación con placebo.

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

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

#### Linfoma de 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 6: Resumen de los resultados de eficacia - estudio MCL-002, población por intención de tratar (ITT)

	Grupo de lenalidomida N = 170	Grupo de control N = 84
SLP		
SLP, Mediana <sup>a</sup> [IC del 95%] <sup>b</sup> (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
HR secuencial [IC del 95%] <sup>c</sup>	0,61 [0,44; 0,84]	
Prueba de rangos logarítmicos secuencial, valor p <sup>d</sup>	0,004	
Respuesta <sup>e</sup> , n (%)		
Respuesta completa (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Enfermedad estable (EE) <sup>g</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Enfermedad progresiva (EP)	34 (20,0)	16 (19,0)

No realizado/Ausente	18 (10,6)	5 (6,0)
TRG (RC, RCn, RP), n (%) [IC del 95 %] <sup>a</sup>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>a</sup> [5,02; 19,37]
Valor p <sup>b</sup>	< 0,001	
TRC (RC, RCn), n (%) [IC del 95 %] <sup>a</sup>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valor p <sup>b</sup>	0,043	
Duración de la respuesta, Mediana <sup>a</sup> [IC del 95 %] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Supervivencia global		
HR [IC del 95 %] <sup>c</sup>	0,89 [0,62; 1,28]	
Prueba de rangos logarítmicos, valor p	0,520	



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
Refollado n° 183

IC = intervalo de confianza; TRC = tasa de respuesta completa; RC = respuesta completa; RCn = respuesta completa no confirmada; CM0 = Comité de Monitorización de Datos; ITT = intención de tratar; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MPI = 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 MPI 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 %).

#### Propiedades farmacocinéticas

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

#### Absorción

En voluntarios sanos, lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. La administración conjunta con alimentos no altera la magnitud de la absorción. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 55% y 44%, respectivamente.

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

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

#### Distribución

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

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

#### Biotransformación y eliminación

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

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (DAT) 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.

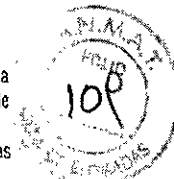
Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal de lenalidomida en la eliminación es del 80%.

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 hidroxi-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 prudente monitorizar la función renal.

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADA  
N° 184

#### 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  $C_{max}$  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 la sección 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  $\leq 1,5$  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 la lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, mal rotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el fármaco durante el embarazo.

También se observaron varios efectos en las vísceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, 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 hematiés, 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 observe 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.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

9

### Posología y forma de administración

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

Para todas las indicaciones descritas a continuación:

- La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio
- Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.
- En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.
- Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.



ANMAT - MESA DE ENTRADA  
Ref. N° 185

### Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el trasplante autólogo de células madre (ASCT por sus siglas en inglés) en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $< 1,0 \times 10^9/l$  y/o el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/l$ .

### Dosis recomendada

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

### • Etapas de reducción de la dosis

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) <sup>a</sup>
Nivel de dosis -1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis -2	5 mg (días 1-21 cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis -3	No procede	5 mg (días 1-21, cada 28 días)
No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)		

<sup>a</sup>Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis, si se tolera, a 15 mg por vía oral una vez al día.

### • Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
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 una vez al día
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 una vez al día

### • Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada <sup>a</sup>
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 nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $0,5 \times 10^9/l$	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

<sup>a</sup>A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

### • 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 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 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, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametsona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

• Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida <sup>a</sup>	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	No aplica

  
 A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
 Refoliado N° 186

<sup>a</sup> Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

• Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con 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
Primera disminución 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 toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  con un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$  al comienzo de un ciclo nuevo).

• Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con lenalidomida 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 lenalidomida en monoterapia de la siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

• Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis -3	2,5 mg	No aplica	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
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 $30 \times 10^9/l$	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

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

1121  
 A.S.M.C.T. - MESA DE ENTRADA  
 Fecha de N.º 185

• **Neutropenia**

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución 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 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 lenalidomida si la neutropenia fue la única TLD. De no ser así, reducir un nivel de dosis al comenzar el siguiente ciclo.

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

El tratamiento con lenalidomida no 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  $<30 \times 10^9/l$ .

**Dosis recomendada**

La dosis inicial recomendada de lenalidomida 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 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.

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

• **Etapas de reducción de la dosis**

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

• **Trombocitopenia**

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución 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
Primera disminución 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 una vez al día (nivel de dosis -1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

**Síndromes mielodisplásicos (SMD)**

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

**Dosis recomendada**

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

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT



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

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTIDAD  
 Expediente N° 188

• **Trombocitopenia**

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

Cuando 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 (LCM)**

**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.

• **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 cada dos días 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	5 mg en días alternos en los días del 1 al 21, cada 28 días

• **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

13-10-1089-APN-DBRM#ANMAT  
 página 13 de 32

### 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.



ANMAT - MESA DE ENTRADAS  
Refinado N° 89

### Todas las indicaciones

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), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

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

#### Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección correspondiente. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años (ver Propiedades Farmacodinámicas) y 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. 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.

#### Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante

Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores.

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 pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico 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.

#### Síndrome mielodisplásico

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.

#### 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 por lo tanto, 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 fase III con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

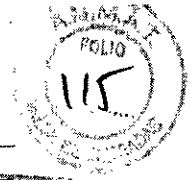
### Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 $\leq$ CLcr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe ser administrada luego de la diálisis

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT



1. 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.



**Síndrome mielodisplásicos**

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

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

<sup>(†)</sup> 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 se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

**Linfoma de células del manto**

Función renal (CLcr) <sup>(*)</sup>	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día <sup>†</sup>
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis; la dosis debe ser administrada luego de la diálisis

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

<sup>(†)</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.

Después del inicio del tratamiento con LENOMEL<sup>®</sup>, 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.

**Forma de administración**

Vía oral.

Las cápsulas de Lenomel deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

**Contraindicaciones**

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

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**Advertencia sobre el embarazo**

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

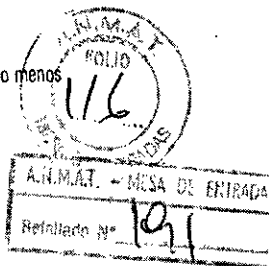
En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

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

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

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



### Asesoramiento

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

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver Propiedades Farmacocinéticas). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

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

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

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

### Anticoncepción

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

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

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

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

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

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

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

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

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

#### Pruebas de embarazo

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



M.A.T. - MESA DE ENTRADA

Fecha N° 192

#### Antes de iniciar el tratamiento

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

#### Seguimiento y finalización del tratamiento

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

#### Precauciones adicionales

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

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

#### Trastornos cardiovasculares

##### Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo 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 se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada (ver interacción con otros medicamentos) y otras formas de interacción y reacciones adversas).

En pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (principalmente, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) y se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada.

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 tromboembólico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

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

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente este estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe 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 (ver posología y forma de administración)

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

17

página 17 de 32

S.A.  
D. Alejandro  
M.N. 14.377  
-Bto. Teófilo

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. 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 (ver sección Trastornos hemorrágicos). La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con lenalidomida

Las reacciones adversas en los estudios clínicos incluyeron acontecimientos notificados después de dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/ASCT, por sus siglas en inglés), así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento.

En general se observó neutropenia de grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los 2 estudios que evaluaron el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en uno de los estudios, y el 16,4 % frente al 0,7 % en el segundo estudio, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en el primer estudio y el 2,4 % de los pacientes en el segundo, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en el primer estudio y el 0,3 % frente al 0 % en el segundo, respectivamente). Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten, podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis.

Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en los estudios que evaluaron el mantenimiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT (el 37,5 % frente al 30,3 % en el primer estudio [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] y el 13,0 % frente al 2,9 % en el segundo, respectivamente). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidos petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia (ver Trastornos hemorrágicos).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante 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 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).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante 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; ver Reacciones adversas). 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 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).

- Mieloma múltiple: pacientes 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).

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).

- Síndromes mielodisplásicos

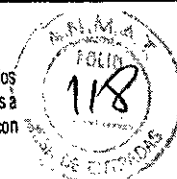
El tratamiento con lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos está asociado con una mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver Reacciones Adversas).

- Linfoma de 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 (ver sección Reacciones adversas).

#### 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.



ANMAT, MESA DE ENTRADA  
Fecha: 10/3

1930189 LAPN- DERM#ANMAT S.A.

### 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 (RET) y síndrome de lisis tumoral (SLT)

Debido a que lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. 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.

A.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
Estado N° 194

#### **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 %).

#### **Eventos 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 Posología y forma de administración para 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 (ver Reacciones Adversas). 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 graves de SSJ, NET y DRESS con el uso de lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, 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 LENOMEL® contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Cápsulas sin usar**

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

#### **Segundas neoplasias malignas primarias**

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

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante autólogo, se observó un aumento de SNMP en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles.

ANMAT  
#ANMAT

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 o 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).

El mayor riesgo de segundas neoplasias malignas primarias asociado con la lenalidomida también es relevante en el contexto de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico después del trasplante de células madre. Aunque todavía no se ha caracterizado por completo este riesgo, debe tenerse en cuenta a la hora de considerar y utilizar lenalidomida en este contexto.

La tasa de incidencia de neoplasias hematológicas, en especial LMA, SMD y neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) fue de 1,31 por 100 años-persona para los grupos de lenalidomida y de 0,58 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,02 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a lenalidomida después de un ASCT). La tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos fue de 1,36 por 100 años-persona para los grupos de lenalidomida y de 1,05 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,26 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a lenalidomida después de un ASCT).

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y 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 lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6 %). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional.

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

##### • Estado de TP53

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

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

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

#### Trastornos hepáticos

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

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

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

#### 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 en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado  $\geq 3$  en el contexto de la neutropenia en menos de un

IF-2018-19501689-APN- DERM#ANMAT

20

página 20 de 32

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.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.



MESA DE ENTRADAS	
Fecha de N.º	9/6

#### 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 estadificación (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 (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones Adversas).

#### Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio in vitro con hepatocitos humanos, lenalidomida, a diversas concentraciones examinadas, no indujo al CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C9, al CYP2C19 ni al CYP3A4/5. Por lo tanto, si lenalidomida se administra sola, no se espera una inducción que conlleve una disminución de la eficacia de los fármacos, incluidos los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, la dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Embarazo y lactancia).

#### Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

#### Digoxina

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

#### Estatinas

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

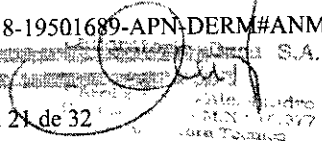
#### Dexametasona

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

#### 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.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT



## Fertilidad, embarazo y lactancia

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

### Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta 4 semanas después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

### Embarazo

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

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

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

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

*Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con lenalidomida*

Se aplicó un enfoque conservador para determinar las reacciones adversas en CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 7 incluyeron acontecimientos notificados después de HDM/ASCT, así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis que identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento sugiere que las frecuencias descritas en la tabla 7 pueden ser superiores a las observadas realmente durante el periodo de tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron:

- neumonías (10,6 %; término combinado) en IFM 2005-02
- infección pulmonar (9,4 % [9,4 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en CALGB 100104

En el estudio IFM 2005-02, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (60,8 %), bronquitis (47,4 %), diarrea (38,9 %), nasofaringitis (34,8 %), espasmos musculares (33,4 %), leucopenia (31,7 %), astenia (29,7 %), tos (27,3 %), trombocitopenia (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) y pirexia (20,5 %).

En el estudio CALGB 100104, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]), trombocitopenia (72,3 % [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), exantema (31,7 % [25,0 %]), infección de las vías respiratorias altas (26,8 % [26,8 %]), fatiga (22,8 % [17,9 %]), leucopenia (22,8 % [18,8 %]) y anemia (21,0 % [13,8 %]).

*Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante 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: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con*

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

22

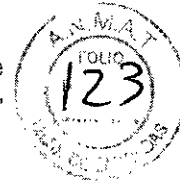


melfalán y prednisona.

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%), edema periférico (25,0%), tos (24,0%), disminución del apetito (23,7%) y astenia (22,0%).



ANMAT - MESA DE ENTRADAS  
Retolidado N° 108

**Mieloma múltiple: pacientes 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 fueron:

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

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

**Síndromes mielodisplásicos**

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III (ver propiedades farmacodinámicas). 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) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 lenalidomida 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 8 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**

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); 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).

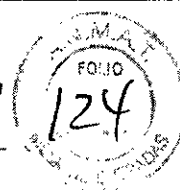
Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

**Tabla resumen para monoterapia en MM**

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes que se habían sometido a un ASCT y que recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el grupo lenalidomida/dexametasona frente al grupo placebo/dexametasona en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT S.A.

Tabla 7: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en paciente con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida



Sistema de clasificación de órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Muy frecuentes</b> Neumonía <sup>a</sup> , infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis <sup>a</sup> , gripe <sup>a</sup> , gastroenteritis <sup>a</sup> , sinusitis, nasofaringitis y rinitis. <b>Frecuentes</b> Infección <sup>a</sup> , infección del tracto urinario <sup>a</sup> , infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar	<b>Muy frecuentes</b> Neumonía <sup>a</sup> , infecciones neutropénicas <sup>a</sup> <b>Frecuentes</b> Sepsis <sup>a</sup> , bacteriemia, infección pulmonar <sup>a</sup> , infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis <sup>a</sup> , gripe <sup>a</sup> , gastroenteritis <sup>a</sup> , herpes zóster <sup>a</sup> infección <sup>a</sup>
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incl. quistes y pólipos)	<b>Frecuentes</b> Síndrome mielodisplásico <sup>a</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Neutropenia <sup>a</sup> , neutropenia febril <sup>a</sup> , trombocitopenia <sup>a</sup> , anemia, leucopenia <sup>a</sup> y linfopenia	<b>Muy frecuentes</b> Neutropenia <sup>a</sup> , neutropenia febril <sup>a</sup> , trombocitopenia <sup>a</sup> , anemia, leucopenia <sup>a</sup> y linfopenia <b>Frecuentes</b> Pancitopenia <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Hipopotasemia	<b>Frecuentes</b> Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy frecuentes</b> Parestesia <b>Frecuentes</b> Neuropatía periférica <sup>a</sup>	<b>Frecuentes</b> Cefalea
Trastornos vasculares	<b>Frecuentes</b> Embolia pulmonar <sup>a</sup>	<b>Frecuentes</b> Trombosis venosa profunda <sup>a</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Muy frecuentes</b> Tos <b>Frecuentes</b> Disnea <sup>a</sup> , rinorrea	<b>Frecuentes</b> Disnea <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas <b>Frecuentes</b> Vómitos, dolor abdominal superior	<b>Frecuentes</b> Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepato biliares	<b>Frecuentes</b> Pruebas anormales de la función hepática	<b>Frecuentes</b> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Muy frecuentes</b> Exantemas, sequedad de la piel	<b>Frecuentes</b> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Muy frecuentes</b> Espasmos musculares <b>Frecuentes</b> Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<b>Muy frecuentes</b> Fatiga, astenia, pirexia	<b>Frecuentes</b> Fatiga, astenia

♦ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT

^ Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas

\* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos

a El término combinado del efecto adverso "Neumonía" incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

b El término combinado del efecto adverso "Sepsis" incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos

c El término combinado del efecto adverso "Neuropatía periférica" incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía

d El término combinado del efecto adverso "Trombosis venosa profunda" incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

**Tabla resumen para terapia combinada en MM**

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 pivote de mieloma múltiple.

Tabla 8: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en paciente con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona

ANMAT  
2010  
125  
MESA DE ENTRADAS  
RECORRIDO N° 200

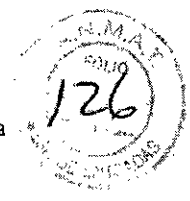
Sistema de clasificación de órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl. quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma epidermoide de piel**	<u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel** <u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<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 y coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad <sup>^</sup>	
Trastornos endócrinos	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<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, hipofosfalemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	<u>Muy frecuentes</u> Depresión, insomnio <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal <sup>^</sup> , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) <sup>^</sup> , fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

Trastornos vasculares

Muy frecuentes  
Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar<sup>^</sup>  
Frecuentes  
Hipotensión, hipertensión, equimosis<sup>^</sup>

Muy frecuentes  
Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar<sup>^</sup>  
Frecuentes  
Vasculitis  
Poco frecuentes  
Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracranial



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS  
Folio N° 201

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes  
Disnea, epistaxis<sup>^</sup>

Frecuentes  
Distrés respiratorio, disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes  
Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos dispepsia  
Frecuentes  
Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)<sup>^</sup>, sequedad de boca, estomatitis, disfagia  
Poco frecuentes  
Colitis, tiifitis

Frecuentes  
Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes  
Pruebas anormales de la función hepática  
Poco frecuente  
Fallo hepático<sup>^</sup>

Frecuentes  
Colestasis, pruebas anormales de la función hepática  
Poco frecuente  
Fallo hepático<sup>^</sup>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes  
Exantemas, prurito  
Frecuentes  
Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema  
Poco frecuentes  
Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad

Frecuentes  
Exantemas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes  
Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia  
Frecuentes  
Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia

Frecuentes  
Debilidad muscular, dolor óseo  
Poco frecuentes  
Inflamación de las articulaciones

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes  
Insuficiencia renal (incluida aguda)  
Frecuentes  
Hematuria<sup>^</sup>, retención urinaria, incontinencia urinaria  
Poco frecuentes  
Síndrome de Fanconi adquirido

Poco frecuentes  
Necrosis tubular renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes  
Disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes  
Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos)  
Frecuentes  
Dolor torácico, letargia

Frecuentes  
Fatiga, pirexia, astenia

Exploraciones complementarias

Frecuentes  
Aumento de la proteína C reactiva

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes  
Caídas, contusión<sup>^</sup>

IF-2018-19501689-APN-DBRM#ANMAT

- ^ Ver sección 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.



ANMAT - VISA DE ENTRADA  
N° 202

**Tabla resumen para monoterapia**

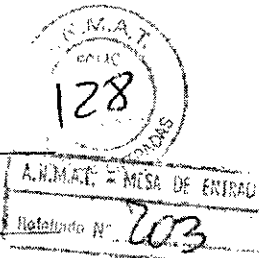
Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia

**Tabla 9: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en paciente con síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia**

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Muy frecuentes</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<b>Muy frecuentes</b> Neumonía <sup>o</sup> <b>Frecuentes</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) <sup>o</sup> , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy frecuentes</b> Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias.	<b>Muy frecuentes</b> Trombocitopenia <sup>o</sup> , neutropenia <sup>o</sup> , leucopenias <sup>o</sup> <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril <sup>o</sup>
Trastornos endócrinos	<b>Muy frecuentes</b> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Muy frecuentes</b> Disminución del apetito <b>Frecuentes</b> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<b>Frecuentes</b> Hiperglucemia <sup>o</sup> , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		<b>Frecuentes</b> Alteración del estado de ánimo <sup>o</sup>
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy frecuentes</b> Mareos, cefalea <b>Frecuentes</b> Parestesia	
Trastornos cardíacos		<b>Frecuentes</b> Infarto de miocardio agudo <sup>o</sup> , fibrilación auricular <sup>o</sup> , insuficiencia cardíaca <sup>o</sup>
Trastornos vasculares	<b>Frecuentes</b> Hipertensión, hematoma	<b>Frecuentes</b> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <sup>o</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Muy frecuentes</b> Epistaxis <sup>o</sup>	
Trastornos gastrointestinales	<b>Muy frecuentes</b> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <b>Frecuentes</b> Sequedad de boca, dispepsia	<b>Frecuentes</b> Diarrea <sup>o</sup> , náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	<b>Frecuentes</b> Pruebas anormales de la función hepática	<b>Frecuentes</b> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Muy frecuentes</b> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<b>Frecuentes</b> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<b>Muy frecuentes</b> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia	<b>Frecuentes</b> Dolor de espalda <sup>o</sup>
Trastornos renales y urinarios		<b>Frecuentes</b> Insuficiencia renal <sup>o</sup>

ANMAT - VISA DE ENTRADA  
IF-2018-19501689-APN-DERM-ANMAT

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caídas



^Ver sección de "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

ØEfectos 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 los síndromes mielodisplásicos:

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

- Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5\%$  de sujetos en lenalidomida y al menos una diferencia del 2% en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento de grado 3 o 4 en el 1% de sujetos en lenalidomida y al menos una diferencia del 1% en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos en lenalidomida y al menos una diferencia del 1% en la proporción entre lenalidomida y placebo

2. Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos

- Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5\%$  de sujetos tratados con lenalidomida
- Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento de grado 3 o 4 en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida
- Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1% de sujetos tratados con lenalidomida

Tabla 10 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	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía Frecuentes Sinusitis	Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) <sup>a</sup> , neumonía <sup>a</sup>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas <sup>a</sup> , carcinoma basocelular <sup>a</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup> , leucopenias, anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Trombocitopenia <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup> , anemia <sup>a</sup> Frecuentes Neutropenia febril <sup>a</sup> , leucopenias <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia Frecuentes Deshidratación	Frecuentes Deshidratación <sup>a</sup> , hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	
Trastornos cardíacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo (incluido agudo) <sup>a</sup> , insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión	Frecuentes Trombosis venosa profunda <sup>a</sup> , embolia pulmonar <sup>a</sup> , hipotensión <sup>a</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos	Muy frecuentes	Frecuentes

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

y mediastínicos Trastornos gastrointestinales	Disnea <u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	Disnea <sup>a</sup> <u>Frecuentes</u> Diarrea <sup>a</sup> , dolor abdominal <sup>a</sup> , estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito  <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<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 <sup>a</sup> , dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal <sup>b</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	<u>Frecuentes</u> Pirexia <sup>a</sup> , astenia <sup>a</sup> , fatiga



ANMAT - MESA DE ENTRADAS  
Folleto N° 204

<sup>a</sup>Ver sección de "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

<sup>b</sup>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
  - 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
  - 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
  - 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
  - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con  $\geq 5\%$  de sujetos
  - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos
  - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento, notificados en 2 o más sujetos.

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

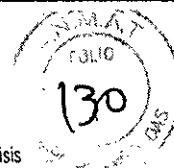
Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotales, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización

**Tabla 11: 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
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos 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) <sup>a</sup>
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo <sup>a</sup> , hepatitis tóxica <sup>a</sup> , hepatitis citolítica <sup>a</sup> , hepatitis colestásica <sup>a</sup> , hepatitis citolítica/colestásica mixta <sup>a</sup>	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo <sup>a</sup> , hepatitis tóxica <sup>a</sup>

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

Poca frecuentes  
Angioedema  
Raras  
Síndrome de Stevens-Johnson\*, necrólisis epidérmica tóxica<sup>A</sup>  
Frecuencia no conocida  
Vasculitis leucocitoclástica, reacción fármaco asociado a eosinofilia y síntomas sistémicos\*



ANMAT - MESA DE ENTRADAS  
Relatado N° 205

\*Ver sección de "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a un ASCT tratados con mantenimiento con lenalidomida

El mantenimiento con lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 16,4 % frente al 0,7 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en IFM 2005-02, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 0,3 % frente al 0 % en IFM 2005-02, respectivamente).

El mantenimiento con lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 37,5 % frente al 30,3 % [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 13,0 % frente al 2,9 % en IFM 2005-02, respectivamente).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante 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 menor frecuencia de neutropenia de grado 4 (8,5 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (15 %). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en Rd y Rd18 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 menor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (11 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con metilán y prednisona

La combinación de lenalidomida con metilán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPP+p (7,8 %). Se observó una frecuencia 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 metilán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPP+p (13,7 %).

Mieloma múltiple: pacientes 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).

Pacientes con 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).

Pacientes con 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 con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida en monoterapia (ver sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT





**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 intracranial); 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).

M.A.T. - MESA DE ENTRADA  
Hematología N° 206

**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 reacciones cutáneas graves, incluidas SJS, NET y DRESS con el uso de lenalidomida. 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 recién diagnosticado que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6% en pacientes con un cariotipo complejo.

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

**Trastornos hepáticos**

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

**Rabdomiolisis**

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

**Trastornos tiroideos**

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**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 MPI 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 (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**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 notificaciones de reacciones adversas.

IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

31



**Sobredosis**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalídomida en pacientes, aunque en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg y, 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología ANMAT - MESA DE ENTRADAS:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011)4654-6648/4658-7777  
Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767  
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS  
Relatado N° 208

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 25°C).  
Mantener el producto en su estuche de venta.

**Presentaciones.**

- LENOMEL® 5, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.
- LENOMEL® 10, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.
- LENOMEL® 15, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.
- LENOMEL® 25, Estuche conteniendo 7; 21 y 28 cápsulas. Para uso hospitalario 250 y 500 cápsulas.

**Instrucciones de uso y manipulación**

No abrir las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lavar el área afectada.  
Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión puede ser letal.

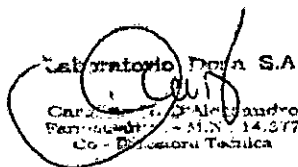
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

\*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
[Http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234\*  
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.  
Especialidad medicinat autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.697  
Fecha de última actualización:

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



Fraccionado en:  
**LABORATORIO DOSA S.A.**  
GIRARDOT 1367/69/73  
(C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires  
Dir. Tec.: María C. Terzo, Farmacéutica  
IF-2018-19501889-APN-DERM#ANMAT

LND-P-01-04

32



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

**Hoja Adicional de Firmas  
Anexo**

**Número:** IF-2018-19501689-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 27 de Abril de 2018

**Referencia:** 264-18-1 prospecto lenomel.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.04.27 07:47:48 -0300

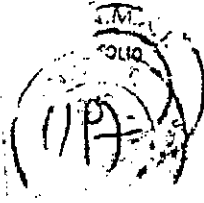
Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.27 07:47:49 -0300

# PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

**LENOMEL® 5**  
**LENALIDOMIDA 5mg**  
**LENOMEL® 10**  
**LENALIDOMIDA 10mg**

**LENOMEL® 15**  
**LENALIDOMIDA 15mg**  
**LENOMEL® 25**  
**LENALIDOMIDA 25mg**



INDUSTRIA ARGENTINA - MESA DE ENTRADAS  
Industria Argentina N° 122

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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

Conserve este prospecto para poder releerlo en otra oportunidad.

### ¿Qué es LENOMEL®?

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

### ¿Para qué se utiliza LENOMEL®?

LENOMEL® se utiliza en adultos para:

1. Mieloma múltiple
2. Síndromes mielodisplásicos (SMD)
3. Linfoma de células del manto (LCM)

#### Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un cáncer que de las células plasmáticas de la médula ósea 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, pasando a estar fuera de 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 período de tiempo. A esto se le llama "remisión".

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea.  
LENOMEL® se utiliza como tratamiento de mantenimiento después de recuperarse de manera adecuada tras un trasplante de médula ósea.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea.

LENOMEL® se toma con otros medicamentos:

- un antiinflamatorio llamado "dexametasona"
- un medicamento de quimioterapia llamado "melfalán" y
- un inmunosupresor llamado "prednisona".

Tomará estos medicamentos al comenzar el tratamiento y luego continuará tomando LENOMEL® solo. 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.

Mieloma múltiple: en pacientes tratados anteriormente

LENOMEL® se toma junto con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".

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

#### Síndromes mielodisplásicos

Los SMD son un grupo de muchas enfermedades diferentes de la sangre y de la médula ósea.

IF-2018-19501558-APN-DERM#ANMAT

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.

LENOMEL® se utiliza para tratar a pacientes adultos diagnosticados de SMD, 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 delación 5q aislada". Esto significa que su cuerpo no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas
- otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.

LENOMEL® 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.

#### Linfoma de células del manto

El LCM es un cáncer de una parte del sistema inmunológico (el tejido linfático). Afecta a un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados "linfocitos B" o células 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.

LENOMEL® se utiliza para tratar a pacientes adultos que han recibido tratamiento anteriormente con otros medicamentos.

#### ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar LENOMEL®?

No tome LENOMEL®:

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

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

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar con LENOMEL® si:

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

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

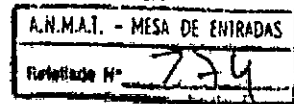
Si tiene un SMD, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, se desconoce cómo afecta LENOMEL® a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico, por tanto, le podrá hacer analíticas para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad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

2 IF-2018-19501554-ABN-DERM#ANMAT

### Análisis y pruebas

Antes de iniciar el tratamiento con LENOMEL® y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad, ya que LENOMEL® 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 le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

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



### Para pacientes con LCM que tomen LENOMEL®

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

- antes del tratamiento.
- cada semana durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento.
- a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 (ver sección 3 "Ciclo de tratamiento" para obtener más información).
- después de esto se hará al comienzo de cada ciclo.
- al menos una vez al mes.

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

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

Su médico puede ajustar la dosis de LENOMEL® 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 ya tenga.

### 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 LENOMEL® en niños y adolescentes menores de 18 años.

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

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

### Otros medicamentos y LENOMEL®

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

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

#### Hombres que toman LENOMEL®

- Si su pareja queda embarazada mientras usted toma LENOMEL®, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.

3 IF-2018-19501554-APN-DERM#ANMAT

- 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 LENOMEL<sup>®</sup>, ya que se desconoce si LENOMEL<sup>®</sup> pasa a la leche materna en humanos.

### Anticoncepción

Para las mujeres que toman LENOMEL<sup>®</sup>

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

Si puede quedar 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 realizado una ligadura de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero.

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 LENOMEL<sup>®</sup>

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

### Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa después de tomar LENOMEL<sup>®</sup>.

### LENOMEL<sup>®</sup> contiene lactosa

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

### ¿Cómo se usa LENOMEL<sup>®</sup>?

LENOMEL<sup>®</sup> solo debe ser administrado por médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple, SMD o LCM.

- Cuando LENOMEL<sup>®</sup> se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes, se toma con otros medicamentos.
- Cuando LENOMEL<sup>®</sup> se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que se han tratado con un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con SMD o LCM, se toma solo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de LENOMEL<sup>®</sup> indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Si está tomando LENOMEL<sup>®</sup> junto con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

LENOMEL<sup>®</sup> se toma ciertos días durante el período 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.

### Ciclo de tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:

- qué cantidad de LENOMEL<sup>®</sup> debe tomar.
- qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con LENOMEL<sup>®</sup>, en su caso.
- qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

LENOMEL<sup>®</sup> se toma en ciclos repetidos de 28 días. Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

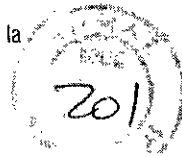
Si toma más LENOMEL<sup>®</sup> del que le han recetado, informe inmediatamente a su médico.

IF-2018-19501354-APN-DERM#ANMAT

**Si olvidó tomar LENOMEL® a su hora habitual y:**

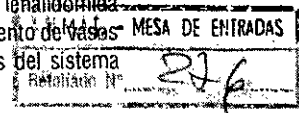
- han transcurrido menos de 12 horas: tome la cápsula inmediatamente.
- han transcurrido más de 12 horas: no tome la cápsula. Tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual.

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



**¿Cómo actúa LENOMEL®?**

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



**¿Qué efectos adversos puede tener el LENOMEL®?**

Al igual que todos los medicamentos, LENOMEL® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Entre los efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas), LENOMEL® 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, como hemorragia nasal y moretones.

LENOMEL® 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 (moretón) no debidos a una lesión
- dolor en el pecho (torácico) o en las piernas
- dificultad para respirar

**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 LENOMEL®. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle LENOMEL®.

Otros efectos adversos que pueden desarrollarse muy frecuentemente (es decir que afectan a más de 1 de cada 10 personas), son:

- Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad
- Constipación, 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)

IF-2018-19501554-APN-DERM#ANMAT

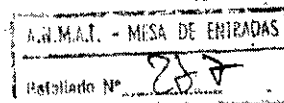


- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Dolor de estómago
- Cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir



Entre los efectos adversos frecuentes (es decir que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), se encuentran:

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



Entre los efectos adversos llamados poco frecuentes (es decir que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas), se encuentran:

- 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

Entre los efectos adversos raros (es decir que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), se encuentran:

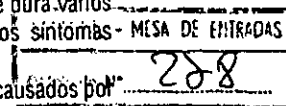
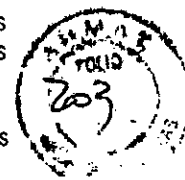
- Reacción alérgica grave que puede comenzar como un exantema en una zona, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica).
- Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante 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

IF-2018-19501554-APN/DERM#ANMAT

incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por lo tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

Con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), los efectos adversos que pueden desarrollarse son:

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del estómago 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 estómago; 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 LENOMEL® con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.
- Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la "culebrilla", una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un tinte amarillo en la piel y en los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).
- Erupción diseminada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas del hígado, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, también conocida como dress o síndrome de hipersensibilidad a fármacos). Deje de utilizar lenalidomida si desarrolla estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica inmediatamente.



#### 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 farmacovigilancia a la ANMAT.

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

#### Requisitos especiales para su prescripción

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

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

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

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

#### Instrucciones de uso y manipulación

Trague las cápsulas enteras. No abra ni mastique las cápsulas. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si se produjera contacto, lave el área afectada con agua y jabón.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

Debe tomar LENOMEL® aproximadamente a la misma hora en los días programados.

IF-2018-19501554-APN-DERMA-ANMAT

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro o signos de manipulación indebida. Mantener las cápsulas fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. Su ingestión podría ser letal.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

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

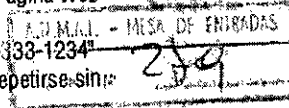
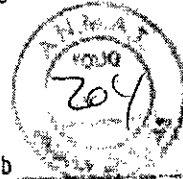
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234  
Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.697

Fecha de última actualización:

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



*[Handwritten signature]*  
Laboratorio Dosa S.A.  
Ciudad de Buenos Aires  
Teléfono: 011 57 377  
Fax: 011 57 377

Fraccionado en:  
**LABORATORIO  
DOSA S.A.**  
GIRARDOT 1367/69/73 - (C1427AKC)  
Ciudad de Buenos Aires  
Dir. Tec.: María C. Terzo, Farmacéutica  
IF-2018-19501554-APN-DERM#ANMAT

LND-G-01-03



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

**Hoja Adicional de Firmas  
Anexo**

**Número:** IF-2018-19501554-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 27 de Abril de 2018

**Referencia:** 264-18-1 inf paciente lenomel

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584  
Date: 2018.04.27 07:46:16 -0300

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117584  
Date: 2018.04.27 07:46:17 -0300