



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 7427

BUENOS AIRES, 14 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005902-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

b
R.F.



"2015 -- Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 7427

Que a fojas 392 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LUNADIN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg, aprobada por Certificado N° 56.952 y Disposición N° 7301/12, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 194 a 232, 248 a 286 y 302 a 340, para los prospectos, de fojas 233 a 240, 287 a 294 y 341 a 348, para los rótulos y de fojas 241 a 247, 295 a 301 y 349 a 355, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7301/12 los prospectos autorizados por las fojas 194 a 232, los rótulos autorizados por las fojas 233 a 240 y la información para el

Rp
d



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 7427

paciente autorizada por las fojas 241 a 247, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.952 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005902-15-1

DISPOSICIÓN N° 7427

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7427** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.952 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LUNADIN / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENALIDOMIDA 5 mg - 10 mg - 15 mg - 25 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7301/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020415-10-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6082/13.	Prospectos de fs. 194 a 232, 248 a 286 y 302 a 340, corresponde desglosar de fs. 194 a 232. Rótulos de fs. 233 a 240, 287 a 294 y 341 a 348, corresponde desglosar de fs. 233 a 240. Información para el paciente de fs. 241 a 247, 295 a 301 y 349 a 355, corresponde desglosar de fs. 241 a 247.

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.952 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....
14 SEP 2015

Expediente N° 1-0047-0000-005902-15-1

DISPOSICIÓN N° 7427

Jfs

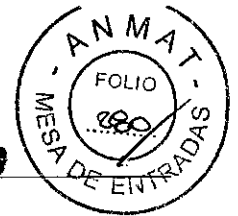
Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



LUNADIN®

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

14 SEP 2015



7427

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LUNADIN®

Lenalidomida

Cápsulas duras 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg



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

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

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

LUNADIN® puede provocar efectos colaterales graves incluyendo:

1. Defectos congénitos.
2. Bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas.
3. Trombosis (coágulos de sangre) venosa y arterial y embolia pulmonar.

1. Posibles defectos congénitos (bebés con malformaciones) o muerte del feto.

Las pacientes femeninas que están embarazadas o que planean quedar embarazadas no deben tomar **LUNADIN®**.

LUNADIN® es similar al medicamento talidomida. Se conoce que talidomida provoca defectos congénitos con riesgo de muerte. No ha sido probada la droga Lenalidomida en mujeres embarazadas. Lenalidomida ha causado daños a fetos en pruebas de laboratorio con animales.

Las pacientes femeninas no deben quedar embarazadas:

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

Lenalidomida pasa al semen, por lo tanto:

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

Si usted queda embarazada mientras está tomando **LUNADIN®**, deje de tomarlo de inmediato y consulte a su médico. Las parejas femeninas de hombres que toman **LUNADIN®** deben consultar a su



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

7427



médico de inmediato si quedan embarazadas. Los médicos y los pacientes deben informar todos los casos de embarazo a las Autoridades Sanitarias y/o al laboratorio farmacéutico.

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

También usted puede comunicarse con Laboratorio TUTEUR al 5787-2222 int. 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o con la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica

"ANMAT Responde": Línea gratuita 0800-333-1234



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

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

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

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

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

- Si ha tenido un coágulo de sangre antes
- Si tiene presión arterial alta
- Si fuma
- Si le dijeron que tiene alto nivel de grasa en la sangre (hiperlipidemia)
- Sobre todos los medicamentos que toma. Ciertos medicamentos también pueden aumentar su riesgo de coágulos de sangre.

Llame a su médico o consiga asistencia médica de inmediato si manifiesta alguno de los siguientes signos o síntomas mientras recibe **LUNADIN®**:

- Los signos o síntomas de coágulos de sangre en pulmones, brazos y piernas pueden incluir: falta de aire, dolor en el tórax, o hinchazón de manos o piernas
- Los signos o síntomas de ataque cardíaco pueden incluir: dolor en el tórax que puede diseminarse a los brazos, el cuello, la mandíbula, la espalda o el área del estómago (abdomen), sensación de sudor, falta de aire, náuseas o vómito.
- Los signos o síntomas de accidente cerebrovascular pueden incluir: entumecimiento o debilidad repentinos, especialmente de un lado del cuerpo, cefalea o confusión graves, o problemas de visión, dicción o equilibrio.

¿Qué es **LUNADIN®** y para qué se utiliza?

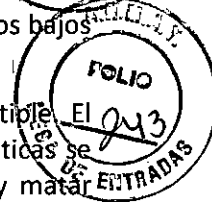
LUNADIN® es un medicamento de administración oral para tratar a determinados pacientes que tienen Síndrome Mielodisplásico (SMD). Los pacientes con SMD tienen una médula ósea que no produce suficientes células sanguíneas maduras. Esto provoca una falta de células sanguíneas sanas que puedan funcionar adecuadamente en el organismo. Existen diferentes tipos de SMD. **LUNADIN®** es para el tipo de SMD con un problema cromosómico en donde falta parte del cromosoma 5. Este tipo de SMD es

ALBERTO C. BARRIO
APODHADO



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

7427



conocido como SMD con deleción 5q. Los pacientes con este tipo de SMD pueden tener recuentos bajos de glóbulos rojos que requieren tratamiento con transfusiones de sangre.

LUNADIN® también se administra con dexametasona para tratar pacientes con Mieloma Múltiple. Mieloma Múltiple es una enfermedad oncológica de las células plasmáticas. Las células plasmáticas se encuentran en la médula ósea y producen anticuerpos. Algunos anticuerpos pueden atacar y matar gérmenes que causan enfermedades. Los pacientes con este tipo de cáncer pueden tener recuentos bajos de células sanguíneas y problemas inmunológicos teniendo mayores probabilidades de adquirir infecciones tales como neumonía. Los huesos se pueden ver afectados produciendo dolor óseo y fracturas.

LUNADIN® no debe usarse para tratar pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) a menos que participen de un ensayo clínico controlado.

LUNADIN® sólo puede ser:

- Prescripto por médicos que estén informados del Plan de Minimización de Riesgos.
- Dispensado por una entidad que esté informada del Plan de Minimización de Riesgos.
- Suministrado a pacientes que acuerden realizar todo lo requerido por el Plan de Minimización de Riesgos.

LUNADIN® no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

¿Quiénes no deben tomar **LUNADIN®**?

No tome **LUNADIN®** si está embarazada, planea quedar embarazada, o queda embarazada durante el tratamiento con **LUNADIN®**. **LUNADIN®** puede provocar defectos congénitos. Lea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre **LUNADIN®**?"

No tome **LUNADIN®** si es alérgico a alguna sustancia que éste contenga.

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

¿Qué debo comentar con mi médico antes de tomar **LUNADIN®**?

Infórmele a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

- Está embarazada o amamantando, **LUNADIN®** no debe ser utilizado por mujeres que están embarazadas o amamantando. Se desconoce si **LUNADIN®** se transmite a la leche materna y daña al bebé.
- Tiene alguna enfermedad renal o recibe diálisis, su médico puede necesitar ajustar la dosis de **LUNADIN®** basándose en esta información para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad con más frecuencia.
- Tiene alguna enfermedad hepática, ya que puede ser un factor de riesgo.
- Si toma medicamentos, incluyendo aquellos con y sin prescripción, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Es posible que **LUNADIN®** y otros medicamentos interactúen entre sí provocando serios efectos colaterales. Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de los mismos para mostrarla en la consulta si es necesario.
- Si usted es intolerante a la lactosa, **LUNADIN®** contiene lactosa.

ALBERTO P. CASARDO
FARMACIA

¿Cómo debo tomar **LUNADIN®**?

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



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

7427



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

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

Ingiera las cápsulas de LUNADIN® enteras con agua una vez por día. No rompa, mastique ni abra las cápsulas.

No abra las cápsulas de LUNADIN® ni las manipule más de lo necesario. Si toca una cápsula rota o el contenido de la cápsula, lave la zona del cuerpo que estuvo en contacto con la cápsula con agua y jabón.

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

Si olvida tomar LUNADIN® a su hora habitual y:

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

Si ha ingerido más cápsulas de LUNADIN® que las indicadas o una sobredosis, comuníquese con su médico o al centro de control de intoxicaciones de inmediato.

Se le realizarán análisis de sangre regulares durante el tratamiento con LUNADIN®. A los pacientes con Síndrome Mielodisplásico se les realizará este control al inicio y de forma semanal durante las primeras 8 semanas del tratamiento con LUNADIN®, y por lo menos mensualmente de ahí en adelante. A los pacientes con Mieloma Múltiple, se les realizará este control al inicio, cada dos semanas durante las primeras 12 semanas de tratamiento, y luego mensualmente de ahí en adelante. Su médico puede ajustar su dosis de LUNADIN® o interrumpir su tratamiento en base a los resultados de los análisis de sangre y a su estado general.

Las pacientes femeninas que pueden quedar embarazadas deben acordar utilizar 2 métodos anticonceptivos eficaces, desde 4 semanas antes, mientras está tomando el medicamento, durante cualquier interrupción del tratamiento y por 4 semanas después de finalizar LUNADIN®.

Para las pacientes femeninas que puedan quedar embarazadas deben obtenerse 2 pruebas de embarazo negativas bajo supervisión médica durante la consulta antes de iniciar el tratamiento. La primera prueba deberá realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda, dentro de los 24 hs previas a prescribir el tratamiento con LUNADIN®, siempre que la paciente haya estado utilizando 2 métodos anticonceptivos eficaces durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con LUNADIN®. Deberán realizarse una prueba de embarazo durante la consulta médica, al momento de iniciar el tratamiento con LUNADIN®, y posteriormente cada 4 semanas, en mujeres con ciclos menstruales regulares, y cada 2 semanas en mujeres con ciclos regulares, durante el tratamiento. Deberán realizar otra prueba de embarazo 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento.

Los pacientes masculinos, incluso aquellos a los que se le han realizado una vasectomía, deben acordar usar un preservativo de látex durante el contacto sexual con una mujer embarazada o con una mujer que pueda quedar embarazada mientras está tomando LUNADIN® y por 4 semanas después de dejar LUNADIN®.

¿Qué debo evitar mientras tomo LUNADIN®?

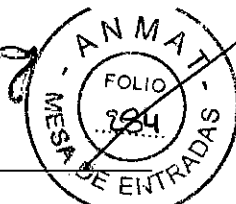
No quede embarazada mientras está tomando LUNADIN® y por 4 semanas después de finalizar LUNADIN®. Vea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LUNADIN®?"

No amamante mientras está recibiendo LUNADIN®. Se desconoce si LUNADIN® pasa a la leche materna y daña a su bebé.



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

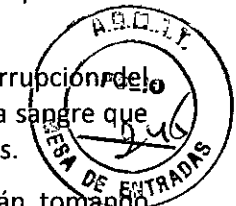
Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



No comparta LUNADIN® con otras personas. Puede provocar defectos congénitos y otros problemas graves.

No done sangre mientras esté siendo tratada con LUNADIN® ni durante cualquier interrupción del tratamiento ni durante 4 semanas después de finalizarlo. Si una mujer embarazada recibe la sangre que usted donó, el bebé puede estar expuesto a LUNADIN® y puede padecer defectos congénitos.

Los pacientes masculinos que reciben LUNADIN® **no deben donar semen** mientras están tomando LUNADIN® y hasta 4 semanas después de finalizado el tratamiento. Si una mujer concibe con su semen, el bebé puede estar expuesto a LUNADIN® y padecer defectos congénitos.



¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de LUNADIN®?

LUNADIN® puede causar efectos adversos graves incluyendo: (Lea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre LUNADIN®?")

- Defectos congénitos
- Bajo recuento de glóbulos blancos y de plaquetas (leucopenia y trombocitopenia)
- Trombosis venosa o arterial y/o embolia pulmonar (coágulos de sangre en venas, arterias y pulmones)
- **Aumento en el riesgo de muerte en personas con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC).** Las personas con LLC que toman LUNADIN® tienen mayor riesgo de muerte en comparación con aquellas que reciben el medicamento clorambucilo. LUNADIN® puede producir problemas cardíacos graves potencialmente mortales, incluyendo fibrilación auricular, paro cardíaco o insuficiencia cardíaca. Si tiene LLC, no debe tomar LUNADIN®, a menos que esté participando en un ensayo controlado,
- **Riesgo de nuevos cánceres (tumores malignos).** Las personas con Mieloma Múltiple que reciben melfalán (un tipo de quimioterapia) y trasplante de células madre de la sangre además de LUNADIN® tienen mayor riesgo de desarrollar nuevos cánceres, incluidos ciertos cánceres de la sangre (Leucemia Mieloide Aguda, LMA) y un tipo de linfoma denominado Linfoma de Hodgkin. Consulte con su profesional de la salud sobre el riesgo de desarrollar nuevos cánceres si toma LUNADIN®. Éste lo controlará para detectar nuevos cánceres durante su tratamiento con LUNADIN®.
- **Problemas hepáticos graves, incluida insuficiencia hepática y muerte.**

Informe a su médico de inmediato si desarrolla alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- Orina oscura o marrón (color té)
- Dolor en el lado superior derecho del abdomen
- Sangrado o hematomas con mayor facilidad que lo normal
- Mucho cansancio

Su médico le realizará análisis de sangre para controlar su función hepática durante el tratamiento con LUNADIN®.

- **Reacciones alérgicas y cutáneas graves:** Pueden producirse reacciones cutáneas graves que pueden causar la muerte. Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas de reacción alérgica o cutánea mientras toma LUNADIN®:
 - Hinchazón de cara, ojos, labios, lengua, garganta
 - Dificultad al tragar
 - Dificultad al respirar

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

ALBERTO BARRIOS
APODERADO

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



- Erupción cutánea, urticaria o exfoliación de la piel
- Ampollas

- **Síndrome de lisis tumoral (SLT):** El SLT es causado por la rápida destrucción de células cancerosas y puede provocar insuficiencia renal con la necesidad de diálisis, frecuencia cardíaca anormal, convulsiones y, a veces, la muerte. Su médico debe realizarle análisis de sangre para detectar SLT.
- **Empeoramiento del tumor (reacción de llamarada en el tumor):** Informe a su médico si manifiesta alguno de estos síntomas de reacción de llamarada en el tumor mientras toma **LUNADIN®**: ganglios linfáticos inflamados y dolorosos, febrícula, dolor o erupción cutánea.



Otras reacciones adversas comunes de **LUNADIN®** son:

- Diarrea
- Prurito
- Erupción cutánea
- Fatiga
- Astenia
- Constipación
- Calambres musculares
- Hinchazón de las extremidades y de la piel
- Náuseas
- Fiebre
- Tos

Éstas no son todas las reacciones adversas de **LUNADIN®**. Consulte a su médico para obtener mayor información.

Informe a su médico acerca de cualquier reacción adversa que le moleste o que no desaparezca.

¿Cómo debo almacenar **LUNADIN®**?

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

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

Información general sobre el uso seguro y efectivo de **LUNADIN®**

Los medicamentos a veces son prescritos para patologías que no se mencionan en el prospecto. No tome **LUNADIN®** para patologías para las cuales no fue prescripto.

No comparta **LUNADIN®** con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño y causar anomalías congénitas.

Esta guía provee un resumen de la información más importante acerca de **LUNADIN®**. Si desea tener más información, hable con su médico.

¿Cuáles son los componentes de **LUNADIN®**?

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

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

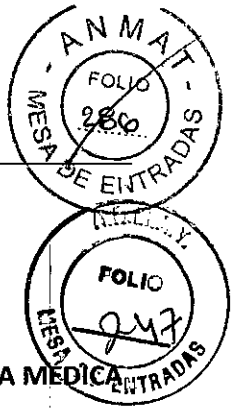
Los envases contienen 7, 21 ó 28 cápsulas duras.

ALBERTO AROCA

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



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg 7427
Cápsulas duras



Puede ser que no todas las presentaciones estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 56.952

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

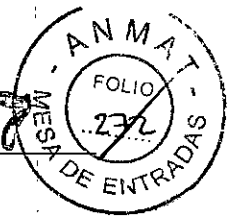
RECETA ÚNICA
ALICIA...
FARMACIA...

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



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

7427



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 5 mg



Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARRIOS
APODERADO

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



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

7427



PROYECTO DE RÓTULO: Uso hospitalario exclusivo

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 5 mg



Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso hospitalario exclusivo).

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
APODIADO

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



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

7422

PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 10 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

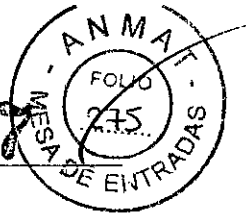
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALEJANDRA VARDARO
APROBADA

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



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

7427



PROYECTO DE RÓTULO: Uso exclusivo hospitalario

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 10 mg



Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

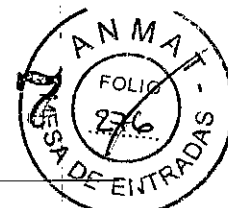
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO S. FERRINI
APROBADO

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



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

7427



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 15 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

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

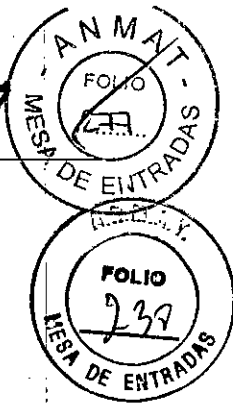
ALBERTO M. CARRIO
Administrador

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



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

7427



PROYECTO DE RÓTULO: Uso exclusivo hospitalario

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 15 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

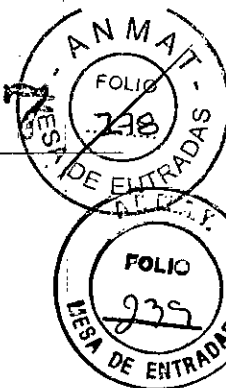
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. ALLIAGO
APODERADO

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



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

7427



PROYECTO DE RÓTULO

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 25 mg

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 7 cápsulas duras.

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO FERRINI
ABOL

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



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

742



PROYECTO DE RÓTULO: Uso exclusivo hospitalario

LUNADIN®
LENALIDOMIDA
Cápsulas duras 25 mg



Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CONTENIDO

Envase conteniendo 100 cápsulas duras (Uso exclusivo hospitalario)

COMPOSICIÓN

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

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

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

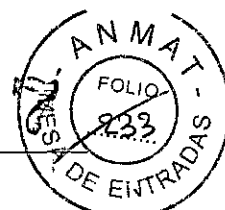
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO S. SAMPOL
APOYADO

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



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

742



PROYECTO DE PROSPECTO

LUNADIN®

LENALIDOMIDA

Cápsulas duras 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor.

Clasificación ATC: L04AX04

INDICACIONES

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

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

Limitaciones de uso:

LUNADIN® no está indicado ni recomendado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) fuera de los ensayos clínicos controlados (ver **ADVERTENCIAS**)

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo de acción de Lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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

células plasmáticas tumorales en el Mieloma Múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5) *in vitro*. Lenalidomida provoca una demora en el crecimiento tumoral en algunos modelos no clínicos *in vivo* de tumor hematopoyético, incluyendo Mieloma Múltiple. Lenalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos. En células de Mieloma Múltiple, la combinación de Lenalidomida y dexametasona potencia la inhibición de proliferación celular y la inducción de la apoptosis.

Farmacodinamia

El efecto de Lenalidomida sobre el intervalo QT corregido se evaluó en 60 individuos masculinos sanos en un estudio aleatorizado y exhaustivo de QT con placebo y controles positivos. Con una dosis dos veces la dosis máxima recomendada, Lenalidomida no prolonga el intervalo QT corregido hasta ningún grado clínicamente relevante. El límite superior del intervalo de confianza del 90 % bilateral para la media de las diferencias entre Lenalidomida y placebo fue menor que 10 ms.

FARMACOCINÉTICA

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y puede por lo tanto existir como las formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se elabora como la mezcla racémica. Lenalidomida es generalmente más soluble en solventes orgánicos, pero exhibe la mayor solubilidad en solución de ácido clorhídrico 0,1N.

Absorción

Lenalidomida, en voluntarios sanos, es rápidamente absorbida luego de la administración oral. Luego de una única dosis o de dosis múltiples en pacientes con MM o SMD, las concentraciones máximas plasmáticas ocurrieron entre las 0,5 y 6 horas post-dosis. La distribución farmacocinética con dosis únicas y múltiples de Lenalidomida es lineal. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) aumenta proporcionalmente con los aumentos de dosis. Las dosis múltiples no causan marcada acumulación de la droga. En plasma, la exposición relativa a los enantiómeros S- y R- de Lenalidomida es aproximadamente de 56% y 44%, respectivamente.

La exposición sistémica (AUC) a Lenalidomida en pacientes con MM y SMD con función renal normal o leve (CLcr \geq 60 ml/min) es aproximadamente 60% mayor que en voluntarios hombres jóvenes sanos.

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

Distribución

La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de (14 C)-Lenalidomida es de aproximadamente un 30%.

Lenalidomida está presente en el semen humano a las 2 horas (1379 ng/eyaculación) y a las 24 horas (35 ng/eyaculación) luego de la administración de 25 mg/día.

Metabolismo

Lenalidomida presenta un metabolismo limitado. Lenalidomida inalterada es el principal componente circulante en los seres humanos. Dos metabolitos identificados son hidroxil-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida; cada uno de ellos constituye menos del 5% de los niveles de la sustancia original en la circulación.

Handwritten signature and stamp: N... ALBI...



LUNADIN®
Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg 7 4 2 7
Cápsulas duras



Estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A.

Eliminación

Lenalidomida se elimina principalmente por vía renal. Luego de una única administración oral de [¹⁴C]-Lenalidomida (25 mg) a individuos sanos, aproximadamente el 90% y 4 % de la dosis radioactiva se elimina dentro de los diez días mediante la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 82% de la dosis radioactiva se excreta como Lenalidomida en la orina dentro de las 24 horas. Hidroxi-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. La depuración renal de Lenalidomida excede la tasa de filtración glomerular.

La vida media de Lenalidomida es de 3 horas en individuos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes con MM o SMD.

Interacciones medicamentosas

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

In vitro, Lenalidomida es un sustrato de la glicoproteína P (Gp-P), pero no es un inhibidor de la Gp-P. En voluntarios, sanos, la administración concomitante de Lenalidomida (25 mg) luego de dosis múltiples de un inhibidor de la Gp-P, como la quinidina (600 mg, dos veces al día) no produce un aumento clínicamente significativo en la C_{máx} y el AUC de Lenalidomida. En voluntarios sanos, la administración concomitante del inhibidor/sustrato de la Gp-P, temsirolimus (25 mg), con Lenalidomida (25 mg) no altera significativamente la farmacocinética de Lenalidomida, temsirolimus ni su metabolito, sirolimus.

Los estudios *in vitro* demostraron que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los transportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 o OATP2), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y los transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 o OCT2. Lenalidomida no inhibe la formación de glucuronidación de bilirrubina en microsomas hepáticos humanos con UGT1A1 genotipificados como UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*28/*28.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal: Se estudió la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas. En este estudio, a 5 pacientes con insuficiencia renal leve de la función renal (depuración de creatinina 57-74 ml/min), a 6 pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 33-46 ml/min), a 6 pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 17-29 ml/min) y a 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requerían diálisis se les administró una única dosis oral de Lenalidomida de 25 mg. Como comparador/grupo control, a 7 sujetos sanos de edad similar con función renal normal (depuración de creatinina 83-145 ml/min) también se les administró una única dosis oral de Lenalidomida de 25 mg. Cuando la depuración de creatinina disminuyó de insuficiencia leve a severa, la vida media aumentó y la depuración del fármaco disminuyó linealmente. Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa tuvieron un aumento de 3 veces en la vida media y una disminución del 66% al 75% en la depuración del fármaco, en comparación con individuos sanos. Los pacientes sometidos a hemodiálisis (n=6) que recibieron una única dosis de 25 mg de Lenalidomida tuvieron un aumento de 4,5 veces en la vida media y un 80% de disminución de la depuración del fármaco en comparación con sujetos sanos. Aproximadamente el 40% de la dosis administrada fue eliminada del cuerpo durante una sesión de diálisis de 4 horas de duración.

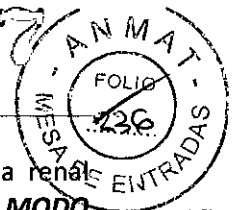
En pacientes con Mieloma Múltiple, los pacientes con insuficiencia renal leve tuvieron un AUC 56% mayor que los pacientes con función renal normal.

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



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

7427



Se recomienda el ajuste de la dosis inicial de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (CLcr < 60 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes de edad avanzada: No se han realizado estudios clínicos para evaluar la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes de entre 39 y 85 años de edad y muestran que la edad no afecta la disposición de Lenalidomida.

Pacientes con enfermedad hepática: Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a ≤1,5 x ULN o AST >ULN) y muestran que la insuficiencia hepática leve no afecta la disposición de Lenalidomida. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

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

Otros factores intrínsecos: Los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que el peso corporal (33-135 kg), el género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM o SMD) no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la depuración de Lenalidomida en pacientes adultos.

Eficacia Clínica

Mieloma Múltiple

Ensayo clínico aleatorizado, abierto en pacientes con Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado:

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico de 3 grupos de 1.623 pacientes para comparar la eficacia y seguridad de Lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (Rd) administrados durante 2 períodos diferentes de los de melfalán, prednisona y talidomida (MPT) en pacientes con Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado que no eran candidatos para recibir un trasplante de células madre. En el primer grupo del estudio, se administró Rd de manera continua hasta la progresión de la enfermedad [grupo Rd continua]. En el segundo grupo, se administró Rd por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Rd18]. En el tercer grupo, se administraron melfalán, prednisona y talidomida (MPT) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). A los fines de este estudio, los pacientes de < 65 años de edad no eran candidato para SCT si se negaban a someterse a un tratamiento de SCT o no tenía acceso a un SCT debido al costo u otros motivos. Los pacientes se estratificaron en la aleatorización según la edad (≤75 años versus >75 años), el estadio (Estadíos I y II versus Estadio III de ISS), y el país.

Los pacientes de los grupos Rd continua y Rd18 recibieron Lenalidomida 25 mg una vez al día los Días 1 a 21 de ciclos de 28 días. La dexametasona se administró en dosis de 40 mg una vez al día los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes > 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona fue de 20 mg por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis inicial y los regímenes de Rd continua y Rd18 se ajustaron según la edad y la función renal. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica, y la más utilizada fue la aspirina.

Las características iniciales demográficas y relacionadas con la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibradas entre los 3 grupos. En general, los pacientes del estudio tenían una enfermedad en estadio avanzado. De la población total del estudio, la mediana de la edad fue de 73 años en los 3 grupos y el 35% del total de pacientes tenía > 75 años de edad; el 59% tenía ISS en estadio I/II; el 41% tenía ISS en estadio III; el 9% tenía deterioro renal grave (clearance de creatinina [CLcr] < 30 ml/min); el 23% tenía deterioro renal moderado (CLcr > 30 a 50 ml/min); el 44% tenía deterioro renal leve (CLcr > 50 a 80 ml/min). Para el estado de rendimiento según el ECOG, el 29% fueron de Grado 0, el 49% de Grado 1, el 21% de Grado 2 y el 0,4% de ≥ Grado 3.

El criterio de valoración primario de eficacia, supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de la progresión de la enfermedad según lo determinado por el Comité de Adjudicación de Respuesta Independiente (CARI), en base a

los criterios del grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (TIM) o a la muerte debida a cualquier causa, lo que ocurriera primero durante el estudio hasta el final de la fase de seguimiento de SLP. Para el análisis de eficacia de todos los criterios de valoración, la comparación primaria fue entre los grupos Rd continua y MPT. Los resultados de eficacia se resumen en la tabla a continuación. La SLP fue significativamente más prolongada con Rd continua que con MPT: cociente de riesgos instantáneos (HR) 0,72 (IC del 95%: 0,61-0,85 p <0,0001). Un porcentaje menor de pacientes en el grupo de Rd continua en comparación con el grupo MPT tuvo eventos de SLP (52% versus 61%, respectivamente). La mejora en la mediana de tiempo de SLP en el grupo de Rd continua en comparación con el grupo de MPT fue de 4,3 meses. La tasa de respuesta al mieloma fue más elevada con Rd continua que con MPT (75,1% versus 62,3%) con una respuesta completa en el 15,1% de los pacientes del grupo de Rd continua versus el 9,3% del grupo de MPT. La mediana de tiempo hasta la primera respuesta fue de 1,8 meses en el grupo de Rd continua versus 2,8 meses en el grupo de MPT.

Para el análisis provisorio de supervivencia global (SG) que tuvo como fecha de cierre de datos el 03 de marzo de 2014, la mediana de tiempo de seguimiento para todos los pacientes que sobrevivieron es de 45,5 meses, con 697 eventos de muerte, lo que representa el 78% de los eventos preespecificados requeridos para el análisis final de SG previsto (697/896 de los eventos de SG finales). El cociente de riesgos instantáneos para la supervivencia global (SG HR) fue de 0,75 para Rd continua versus MPT (IC del 95% = 0,62, 0,90).

Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia (Población por intención de tratar)

	Rd continua (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
SLP – CARI (meses)^b			
Cantidad de eventos de SLP	278 (52,0)	348 (64,3)	334 (61,1)
Mediana ^a de tiempo de SLP, meses (IC del 95% CI) ^b	25,5 (20,7; 29,4)	20,7 (19,4; 22,0)	21,2 (19,3; 23,2)
HR [IC del 95%] ^c ; valor de p ^d			
Rd continua vs MPT	0,72 (0,61; 0,85); <0,0001		
Rd continua vs Rd18	0,70 (0,60; 0,82)		
Rd18 vs MPT	1,03 (0,89; 1,20)		
Supervivencia global (meses)^h			
Cantidad de eventos de muerte	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
Mediana ^a de tiempo de SG, meses (IC del 95%) ^b	58,9 (56,0; NE) ^f	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c			
Rd continua vs MPT	0,75 (0,62; 0,90)		
Rd continua vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09)		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99)		
Tasa de respuesta^e – CARI, n (%)^g			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta global: CR, VGPR o PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

CR= respuesta completa; d= dosis bajas de dexametasona; HR= cociente de riesgos instantáneos; CARI= Comité de Adjudicación de Respuesta Independiente; M= melfalán; NE= no estimable; SG= supervivencia global; P= prednisona; SLP= supervivencia libre de progresión; PR= respuesta parcial; R= Lenalidomida; Rd continua= Rd administrada hasta la documentación de progresión de la enfermedad; Rd18= Rd administrada durante ≤ 18 ciclos; T= talidomida; VGPR= respuesta parcial muy buena; vs= versus.

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

^b El Intervalo de Confianza (IC) del 95% sobre la mediana

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

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas con los grupos de tratamiento indicados.

^d El valor de p se basa en la prueba de log-rank no estratificada de las diferencias de la curva de Kapla-Meier entre los grupos de tratamiento indicados.

^e Mejor evaluación de la respuesta durante la fase de tratamiento del estudio

^f Incluye pacientes sin datos sobre la evaluación de la respuesta o cuya única evaluación fue "respuesta no evaluable".

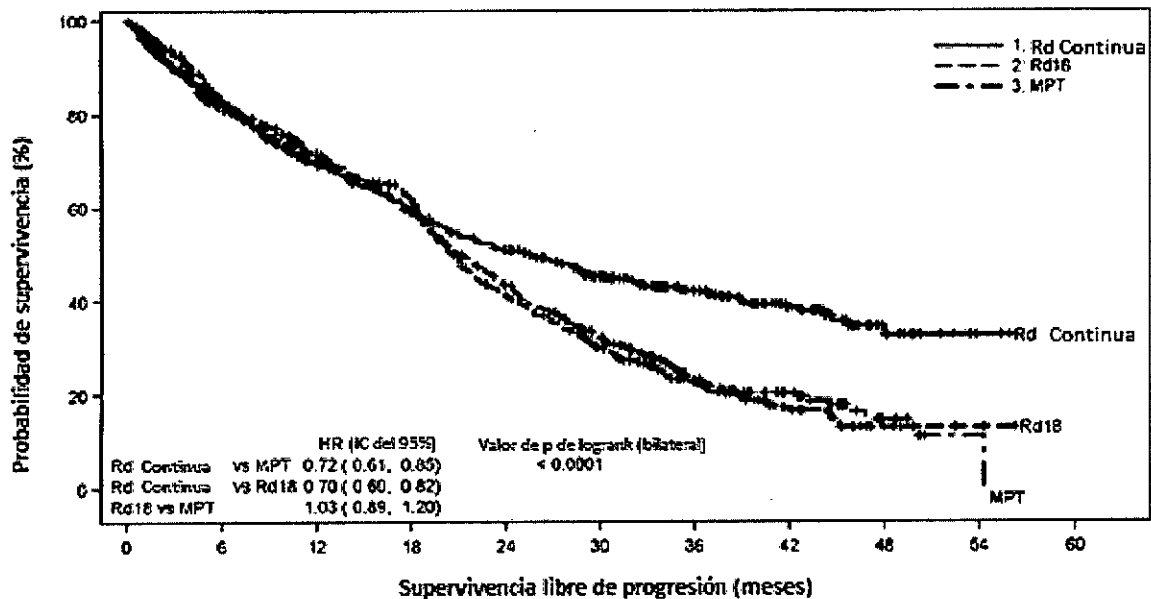
^g Fecha de cierre de datos= 24 de mayo de 2013.

^h Fecha de cierre de datos= 3 de marzo de 2014.

Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión basadas en la evaluación del CARI (Población ITT)

Entre los grupos Rd Continuo, Rd18 y MPT

Fecha de cierre de datos: 24 de mayo de 2013



1	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
2	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
3	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

Número de pacientes en riesgo

Eventos de SLP: Rd continua = 278/535 (52,0%) Rd18 = 348/541 (64,3%) MPT = 334/547 (61,1%)

IC= intervalo de confianza; d= dosis bajas de dexametasona; HR= cociente de riesgos instantáneos; CARI= Comité de Adjudicación de Respuesta Independiente; M= melfalán; P= prednisona; R= lenalidomida; Rd continua= Rd administrada hasta la documentación de progresión de la enfermedad; Rd18= Rd administrada durante ≤ 18 ciclos; T= talidomida

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

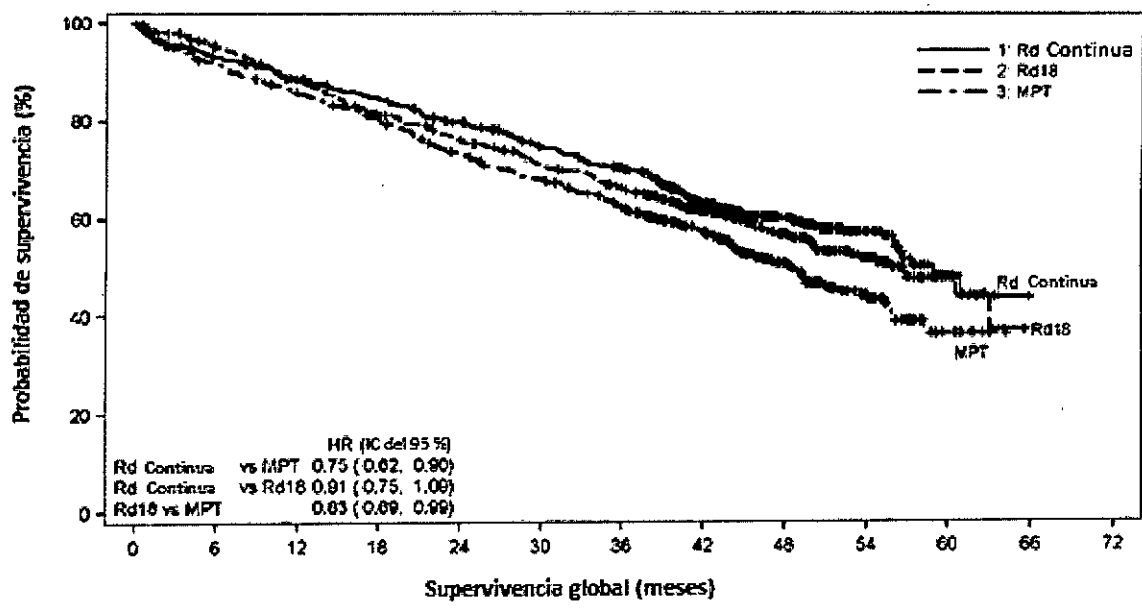
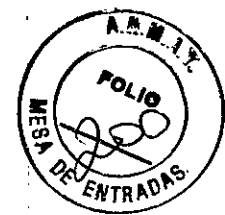
ALBERTO P. ARROB
APODERADO

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



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

7427



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

Número de pacientes en riesgo

Eventos de SG: Rd continua = 208/535 (38,9%) Rd18 = 228/541 (42,1%) MPT = 261/547 (47,7%)

IC= intervalo de confianza; d= dosis bajas de dexametasona; HR= cociente de riesgos instantáneos; M= melfalán; P= prednisona; R= lenalidomida; Rd continua= Rd administrada hasta la documentación de progresión de la enfermedad; Rd18= Rd administrada durante ≤18 ciclos; T= talidomida

Ensayos clínicos aleatorizados, abiertos en pacientes con Mieloma Múltiple previamente tratado:

Se realizaron dos estudios aleatorizados (Estudios 1 y 2) para evaluar la eficacia y seguridad de Lenalidomida. Estos estudios multicéntricos, multinacionales, doble ciego, controlados con placebo compararon Lenalidomida más terapia de pulsos con dexametasona en dosis alta por vía oral con la terapia con dexametasona sola en pacientes con Mieloma Múltiple que habían recibido por lo menos un tratamiento previo. Estos estudios incluyeron pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) ≥1000/mm³, recuento de plaquetas ≥75.000/mm³, creatinina sérica ≤2,5 mg/dl, SGOT/AST o SGT/ALT en suero ≤3 x límite superior de lo normal (ULN) y bilirrubina directa sérica ≤2,0 mg/dl.

En ambos estudios, los pacientes del grupo Lenalidomida/dexametasona tomaron 25 mg de Lenalidomida por vía oral una vez al día los días 1 a 21 y una cápsula de placebo similar una vez al día los días 22 a 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo placebo/dexametasona tomaron 1 cápsula de placebo los días 1 a 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes en ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de dexametasona por vía oral una vez al día los días 1 a 4, 9 a 12, y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de terapia.

La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral una vez al día los días 1 a 4 de cada ciclo de 28 días después de los primeros 4 ciclos de terapia. En ambos estudios, el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad.

En ambos estudios, se permitieron ajustes de dosis en base a resultados clínicos y de laboratorio. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios, por toxicidad (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La siguiente tabla resume las características iniciales del paciente y de la enfermedad en los dos estudios. En ambos estudios, las características iniciales demográficas y relacionadas con la

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

Farm. J. Ferrini
Co-Dirección Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 7

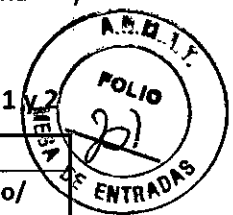
ALBERTO P. BARROS
APODERADO



enfermedad fueron comparables entre los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 2: Características demográficas iniciales y relacionadas con la enfermedad - Estudios 1 y 2

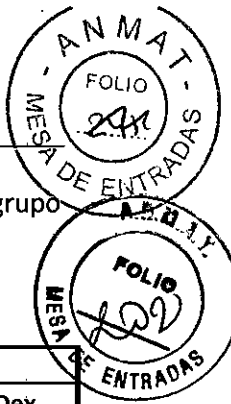
	Estudio 1		Estudio 2	
	Lenalidomida/ Dex N=177	Placebo/ Dex N=176	Lenalidomida/ Dex N=176	Placebo/ Dex N=175
Características del paciente				
Edad (años)				
Mediana	64	62	63	64
Mín, Máx	36; 86	37; 85	33; 84	40; 82
Sexo				
Hombre	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
Mujer	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
Raza/etnicidad				
Blanca	141(80%)	148 (84%)	172 (98%)	175(100%)
Otra	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
Desempeño ECOG				
Estado 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
Características de la enfermedad				
Estadio de Mieloma Múltiple (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
B2-microglobulina (mg/l)				
≤2,5 mg/l	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
>2,5 mg/l	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Número de tratamientos previos				
1	38%	38%	32%	33%
≥2	62%	62%	68%	67%
Tipos de tratamientos previos				
Trasplante de células madre	62%	61%	55%	54%
Talidomida	42%	46%	30%	38%
Dexametasona	81%	71%	66%	69%
Bortezomib	11%	11%	5%	4%
Melfalán	33%	31%	56%	52%
Doxorubicina	55%	51%	56%	57%



El criterio de valoración primario de eficacia en ambos estudios fue el tiempo hasta la progresión (TTP). El TTP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de enfermedad progresiva.

Los análisis provisorios preplanificados de ambos estudios mostraron que la combinación de Lenalidomida/dexametasona fue significativamente superior a dexametasona sola para TTP. Los estudios fueron abiertos para permitir a los pacientes del grupo placebo/dexametasona recibir tratamiento con la combinación Lenalidomida/dexametasona. Para ambos estudios, se analizaron los datos de seguimiento prolongado acerca de la sobrevida con entrecruzamientos. En el estudio 1, la mediana del tiempo de sobrevida fue 39,4 meses (IC del 95%: 32,9; 47,4) en el grupo Lenalidomida/dexametasona y 31,6 meses (IC del 95%: 24,1; 40,9) en el grupo placebo/dexametasona con un cociente de riesgo de 0,79 (IC del 95%: 0,61-1,03). En el estudio 2, la mediana del tiempo de sobrevida fue 37,5 meses (IC del 95%: 29,9; 46,6) en el grupo

TUTEUR S.A. S.R.L.

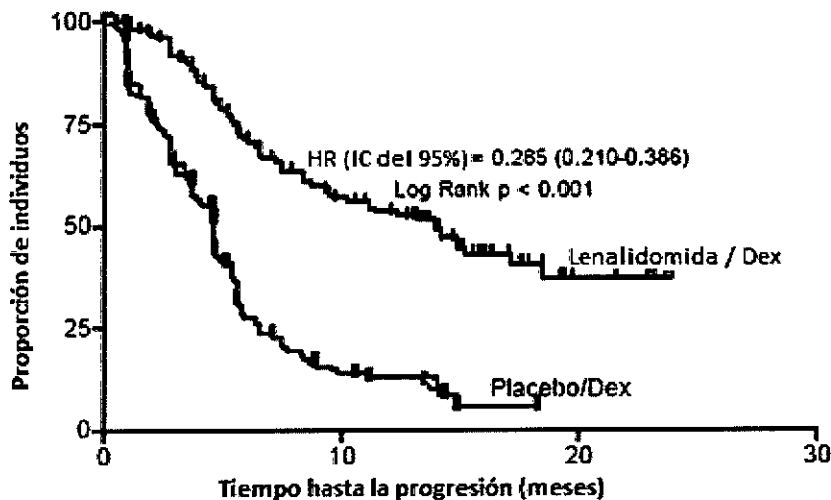


Lenalidomida/dexametasona y 30,8 meses (IC del 95%: 23,5-40,3) en el grupo placebo/dexametasona, con un cociente de riesgo de 0,86 (IC del 95%: 0,65-1,14).

Tabla 3: Resultados de TTP en los Estudios 1 y 2

	Estudio 1		Estudio 2	
	LENALIDOMIDA/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	LENALIDOMIDA/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
TTP				
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
Mediana de TTP en meses [IC del 95%]	13,9 [9,5; 18,5]	4,7 [3,7; 4,9]	12,1 [9,5; NE]	4,7 [3,8; 4,8]
Cociente de riesgo [IC del 95%]	0,285 [0,210; 0,386]		0,324 [0,240; 0,438]	
Valor p de prueba de log-rank ³	<0,001		<0,001	
Respuesta				
Respuesta completa (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
Respuesta parcial (RR/PR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
Respuesta global n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
Valor de p	<0,001		<0,001	
Cociente de probabilidades [IC del 95%]	6,38 [3,95; 10,32]		4,72 [2,98; 7,49]	

Estimación del tiempo hasta la progresión según Kaplan-Meier - Estudio 1

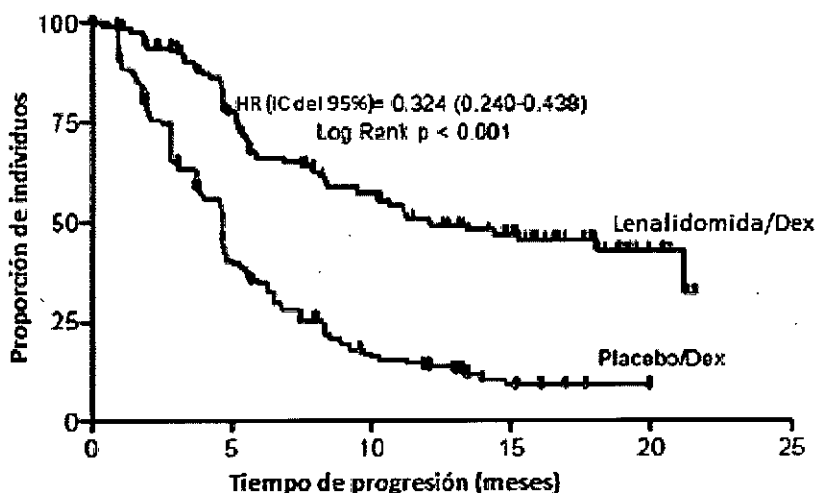


Estimación del tiempo hasta la progresión según Kaplan-Meier - Estudio 2

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

ALBERTO BARRIOS
APOQUERADO

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



Síndromes Mielodisplásicos (SMD) con anomalía citogenética por delección del 5q:

Se evaluó la eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes con anemia dependiente de transfusión en SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con una anomalía citogenética de 5q (q31-33), en aislamiento o con anomalías citogenéticas adicionales, en una dosis de 10 mg una vez por día o 10 mg una vez por día durante 21 días cada 28 días en un estudio abierto, de grupo único, multicéntrico. El estudio principal no fue diseñado ni tenía la potencia estadística para comparar de forma prospectiva la eficacia de los dos regímenes de dosis. Se permitieron reducciones secuenciales de dosis a 5 mg diarios y 5 mg día por medio, así como retrasos de dosis, por toxicidad (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Este estudio principal registró a 148 pacientes que tenían anemia dependiente de transfusión de glóbulos rojos. La dependencia de transfusión de glóbulos rojos se definió como haber recibido >2 unidades de glóbulos rojos dentro de las 8 semanas anteriores al tratamiento del estudio. El estudio incorporó a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$, recuentos plaquetarios $\geq 50.000/\text{mm}^3$, creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dl, SGOT/AST o SGPT/ALT séricos $< 3 \times$ límite superior del normal (ULN), y bilirrubina directa sérica $\leq 2,0$ mg/dL. Se permitió el factor estimulante de colonias de granulocitos para los pacientes que manifestaron neutropenia o fiebre asociada con neutropenia. Las características iniciales de los pacientes y relacionadas con la enfermedad se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 4: Características demográficas iniciales y relacionadas con la enfermedad en el Estudio SMD

Global (N=148)	
Edad (años)	
Mediana	71,0
Mín, Máx	37,0; 95,0
Género	
	n (%)
Masculino	51 (34,5)
Femenino	97 (65,5)
Raza	
	n (%)
Blanca	143 (96,6)
Otras	5 (3,4)
Duración de SMD (años)	
Mediana	2,5
Mín, Máx	0,1; 20,7

TUTEUR S.A. S.I.F.I.A.
 ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

Anomalía citogenética por delección del 5 (q31-33)	n	(%)
Sí	148	(100,0)
Otras anomalías citogenéticas	37	(25,2)
Puntuación IPSS ^[a]	n	(%)
Bajo (0)	55	(37,2)
Intermedio-1 (0.5-1.0)	65	(43,9)
Intermedio-2 (1.5-2.0)	6	(4,1)
Alto (≥2.5)	2	(1,4)
Faltante	20	(13,5)
Clasificación FAB ^[b] de la revisión central	n	(%)
RA	77	(52,0)
RARS	16	(10,8)
RAEB	30	(20,3)
CMML	3	(2,0)

^[a] Categoría de riesgo IPSS: Bajo (puntaje combinado = 0), Intermedio-1 (puntaje combinado = 0,5 a 1,0), Intermedio-2 (puntaje combinado = 1,5 a 2,0), Alto (puntaje combinado ≥2,5); Puntaje combinado = (puntaje de blastos en médula + puntaje cariotipo + puntaje citopenia).

^[b] Clasificación francesa-norteamericana-británica (FAB) del SMD.

La frecuencia de independencia de transfusión de glóbulos rojos se evaluó a partir de los criterios modificados del Grupo de Trabajo Internacional (GTI) para SMD. La independencia de transfusión de glóbulos rojos se definió como la ausencia de toda transfusión de glóbulos rojos durante 56 días (8 semanas) consecutivos "sucesivos" durante el período de tratamiento.

La independencia de transfusión se observó en 99/148 (67%) pacientes (IC del 95% [59, 74]). La mediana de la duración desde la fecha cuando se declaró por primera vez la independencia de transfusión de glóbulos rojos (es decir, el último día del período de 56 días sin transfusión de glóbulos rojos) hasta la fecha cuando se recibió una transfusión adicional luego del período de 56 días sin transfusión entre los 99 respondedores fue de 44 semanas (rango de 0 a >67 semanas). El noventa por ciento de los pacientes que lograron un beneficio en sus transfusiones, lo hicieron al completar tres meses en el estudio.

Las tasas de independencia de transfusión de glóbulos rojos no se vieron afectadas por la edad o el género.

La dosis de Lenalidomida se redujo o se interrumpió por lo menos una vez debido a un evento adverso en 118 (79,7%) de los 148 pacientes; la mediana de tiempo hasta la primera reducción o interrupción de dosis fue de 21 días (media, 35,1 días; rango, 2-253 días), y la mediana de la duración de la primera interrupción de dosis fue de 22 días (media, 28,5 días; rango, 2-265 días). Una segunda reducción o interrupción de dosis debido a eventos adversos fue necesaria en 50 (33,8%) de los 148 pacientes. La mediana del intervalo entre la primera y la segunda reducción o interrupción de dosis fue de 51 días (media, 59,7 días; rango, 15-205 días) y la mediana de la duración de la segunda interrupción de dosis fue de 21 días (media, 26 días; rango, 2-148 días).

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

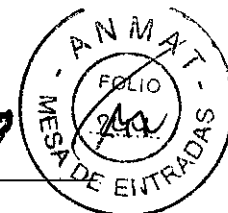
Administración

LUNADIN® cápsulas, debe ser administrada aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni masticarse, sino que deben tragarse enteras, preferiblemente con agua, junto o no con la comida. Si el paciente omite tomar una dosis a la hora indicada, puede tomarla más tarde sólo en caso de que hayan pasado menos de 12 horas. Si han transcurrido más de 12 horas de la dosis omitida, el paciente no debe tomar dicha dosis, sino tomar la dosis del día siguiente a la hora habitual.



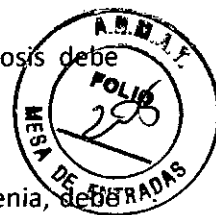
LUNADIN®
 Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg
 Cápsulas duras

7427



Síndromes Mielodisplásicos

La dosis inicial de **LUNADIN®** recomendada es 10 mg diarios ingerida con agua. La dosis debe continuarse o modificarse de acuerdo a los hallazgos clínicos y de laboratorio.



Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del SMD

En los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg diarios y desarrollan trombocitopenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Si se presenta trombocitopenia DENTRO de las primeras 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Nivel basal ≥ 100.000/μl	
<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 50.000/μl	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a ≥ 50.000/μl	Restaurar LUNADIN® a 5 mg diarios.
Nivel basal < 100.000/μl	
<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye al 50% del nivel basal.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Si el nivel basal era ≥ 60.000/μl y regresa a ≥ 50.000/μl.	Restaurar LUNADIN® a 5 mg diarios.
Si el nivel basal era < 60.000/μl y regresa a ≥ 30.000/μl.	Restaurar LUNADIN® a 5 mg diarios.
Si se presenta trombocitopenia LUEGO de 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Es < 30.000/μl o < 50.000/μl y requiere transfusión de plaquetas.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a ≥ 30.000/μl (sin falla hemostática).	Restaurar LUNADIN® a 5 mg diarios.

En los pacientes que reciben una dosis de 5 mg diarios y desarrollan trombocitopenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Si se presenta trombocitopenia durante el tratamiento a 5 mg diarios:	
<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Es < 30.000/μl o < 50.000/μl y requiere transfusión de plaquetas.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a ≥ 30.000/μl (sin falla hemostática).	Restaurar LUNADIN® a 2,5 mg diarios.

En los pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios y desarrollan neutropenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

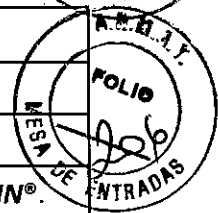
Si se presenta neutropenia DENTRO de las primeras 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Nivel basal ≥ 1.000/μl	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 750/μl	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 ALBERTO S. CARROS
 APODERADO



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

7427



Recupera a $\geq 1.000/\mu\text{l}$	Restaurar LUNADIN® en 5 mg diarios.
Nivel basal < 1.000/μl	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 500/ μl	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a $\geq 500/\mu\text{l}$	Restaurar LUNADIN® en 5 mg diarios.
Si se presenta neutropenia LUEGO de 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Es < 500/ μl durante más de 7 días o < 500/ μl y asociado a fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a $\geq 500/\mu\text{l}$	Restaurar LUNADIN® en 5 mg diarios.

En los pacientes que reciben una dosis de 5 mg diarios y desarrollan neutropenia, debe ajustarse la dosis según se indica a continuación:

Si se presenta neutropenia durante el tratamiento a 5 mg diarios:	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado</i>
Es < 500/ μl durante más de 7 días o < 500/ μl y asociado a fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a $\geq 500/\mu\text{l}$	Restaurar Lenalidomida a 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades de grados 3/4 en SMD

Para otras toxicidades de grados 3/4 que se consideran relacionadas con **LUNADIN®**, suspender el tratamiento y reiniciar en el próximo nivel de dosis más baja cuando se resuelva la toxicidad a \leq grado 2, según el criterio de su médico.

Mieloma Múltiple

El tratamiento debe iniciarse y monitorearse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el manejo de Mieloma Múltiple (MM).

La dosis inicial de **LUNADIN®** recomendada es 25 mg en forma oral una vez al día durante 21 días, dentro de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. Para ver la posología específica de dexametasona ver **Eficacia Clínica**. Para pacientes mayores de 75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona puede reducirse (ver **Eficacia Clínica**). El tratamiento debe continuarse hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En pacientes que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre (ASCT), el tratamiento debe continuarse hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para los pacientes elegibles para el ASCT, la movilización de células madre hematopoyéticas debe producirse dentro de los 4 ciclos de un tratamiento que contenga **LUNADIN®** (ver **ADVERTENCIAS**)

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Se recomiendan los ajustes de dosis, tal como se resume a continuación, a fin de manejar la neutropenia o trombocitopenia grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4, juzgadas de estar relacionadas con Lenalidomida.

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

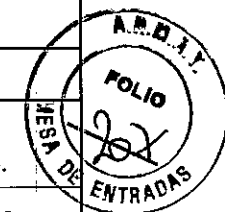
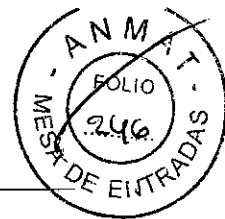
ALBERTO P. GONZALEZ
 APODEADO

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



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

7427



Recuento de plaquetas: Trombocitopenia	
<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 30.000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® . Realizar recuentos semanales de seguimiento.
Recupera a \geq 30.000/ μ l.	Restaurar LUNADIN® en la próxima dosis más baja. No administrar menos de 2,5 mg diarios.
Para cada disminución subsiguiente < 30.000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a \geq 30.000/ μ l.	Restaurar LUNADIN® en la próxima dosis más baja. No administrar menos de 2,5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos: Neutropenia	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado</i>
Disminuye a < 1000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® . Realizar recuentos semanales de seguimiento.
Recupera a \geq 1000/ μ l y la neutropenia es la única toxicidad observada.	Restaurar LUNADIN® en 25 mg diarios o la dosis inicial.
Recupera a \geq 1000/ μ l y se observan otras toxicidades.	Restaurar LUNADIN® en la próxima dosis más baja. No administrar menos de 2,5 mg diarios.
Para cada disminución subsiguiente <1000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® .
Recupera a \geq 1000/ μ l.	Restaurar LUNADIN® en la próxima dosis más baja. No administrar menos de 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades en MM

Para otras toxicidades de grados 3/4 que se consideran relacionadas con **LUNADIN®**, suspender el tratamiento y reiniciar en el próximo nivel de dosis más baja cuando se resuelva la toxicidad a \leq grado 2, según el criterio de su médico.

Uso en pacientes con función renal deteriorada

LUNADIN® se excreta principalmente sin modificaciones por vía renal, por lo tanto, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y se recomienda monitoreo de la función renal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de **LUNADIN®** para pacientes con CLcr <60 ml/min. Para pacientes con Síndromes Mielodisplásicos o Mieloma Múltiple, con deterioro moderado o grave de la función renal, o enfermedad renal terminal se recomiendan los siguientes ajustes de dosis en el inicio de la terapia.

Ajustes de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal en SMD

Función renal (Clearance de creatinina: CLcr)	Ajuste de Dosis
	Síndromes Mielodisplásicos
Insuficiencia renal moderada (CLcr: 30 - 60 ml/min).	5 mg cada 24 horas
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, sin requerimiento de diálisis).	2,5 mg cada 24 horas

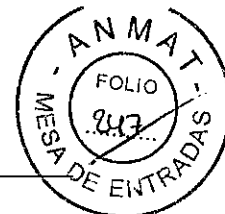
TUTEUR S.A.C.I.F.A.
 ALBERTO...
 Administrador

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



LUNADIN®

Lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg 7427
Cápsulas duras



Enfermedad renal terminal (CLcr < 30 ml/min, con requerimiento de diálisis).	2,5 mg una vez al día. Los días de diálisis, la dosis debe administrarse luego de cada diálisis
--	---

Ajustes de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal en MM

Función renal (Clearance de creatinina: CLcr)	Ajuste de Dosis
	Mieloma Múltiple
Insuficiencia renal moderada (CLcr: 30 - 50 ml/min).	10 mg cada 24 horas
Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, sin requerimiento de diálisis).	15 mg cada 48 horas
Enfermedad renal terminal (CLcr < 30 ml/min, con requerimiento de diálisis).	5 mg una vez al día. Los días de diálisis, la dosis debe administrarse luego de la diálisis.

Insuficiencia renal moderada para MM: Considerar escalar la dosis a 15 mg luego de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de LUNADIN® sin toxicidad limitante de la dosis.

Tras el inicio de la terapia con LUNADIN®, el aumento o la disminución subsiguientes de la dosis de LUNADIN® se basa en la tolerancia al tratamiento de cada paciente, como ya se ha descrito.

Uso en población pediátrica

No existe experiencia en niños ni adolescentes. Por lo tanto, Lenalidomida no debe usarse en la población pediátrica (entre 0 y 17 años).

Uso en pacientes de edad avanzada

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de Lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con Mieloma Múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. 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 monitorear la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales que incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a ≤1,5 x ULN o AST >ULN) y muestran que la insuficiencia hepática leve no afecta la disposición de LUNADIN®. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Lenalidomida está contraindicada en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas.
Lenalidomida puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron Lenalidomida

TUTEUR S.A.C. I.F.T.A.
ALBERTO P. SARROS
APODIADO

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

durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de Lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, Lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas (ver **ADVERTENCIAS**). Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o si el paciente queda embarazada mientras lo toma, deberá ser informada sobre el posible riesgo para el feto (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**)

- Mujeres en edad fértil, si no cumplen con el Programa de Prevención de Embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Lenalidomida está contraindicada en pacientes que demostraron hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a Lenalidomida (ver **PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Riesgo potencial de defectos de nacimiento

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

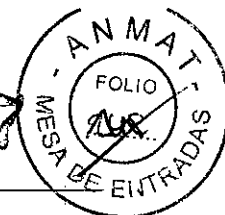
Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

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

Tromboembolia venosa y arterial

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

Lenalidomida se encuentra bajo un Plan de Minimización de Riesgos. Ante posibles situaciones de exposición fetal a la droga o reacciones adversas, usted puede contactar a Laboratorio TUTEUR al



5787-2222 int. 273 o comunicarse con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al 0800-333-1234.

Toxicidad embriofetal

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

La capacidad de gestación debe ser determinada por un especialista en ginecología. Los criterios orientativos iniciales serían:

Criterios para mujeres sin capacidad de procrear:

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

- Edad mayor a 50 años y fisiológicamente amenorreica por más de 1 año.*
- Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un especialista ginecólogo.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesis uterina.

(*La amenorrea causada por terapia contra el cáncer no descarta posibilidad de maternidad.)

Asesoramiento

Pacientes mujeres:

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

- Entiende el riesgo teratogénico esperado para el feto.
- Entiende la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, a lo largo de toda la duración del tratamiento, interrupciones de la dosis y 4 semanas después de finalizado de tratamiento.
- Incluso si una mujer en edad fértil presenta amenorrea, deberá seguir todos los consejos sobre métodos anticonceptivos eficaces.
- Debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces.
- Debe estar informada y entender las consecuencias potenciales del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe un riesgo de embarazo.
- Entiende la necesidad de iniciar el tratamiento anticonceptivo tan pronto como Lenalidomida es indicada, luego de una prueba de embarazo negativa.
- Comprende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo periódicas excepto en el caso de ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Reconoce que ella comprende los peligros y las precauciones necesarias, asociadas con el uso de Lenalidomida.

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

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

Pacientes hombres:

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

- Comprender el riesgo teratogénico esperado relacionado con actividad sexual con una mujer embarazada, o una mujer en edad fértil.
- Entender la necesidad del uso de preservativo a lo largo de la duración del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 4 semanas después de la interrupción del tratamiento si mantienen actividad sexual con una mujer embarazada o una mujer en edad fértil.
- No deben donar semen.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces diferentes, incluyendo al menos uno altamente eficaz, desde 4 semanas antes de la terapia, durante la terapia y hasta 4 semanas después de la terapia con Lenalidomida, e incluso en caso de interrupción de dosis, a menos que la paciente se comprometa a la abstinencia absoluta y continua confirmada en base mensual. Si no dispone de métodos anticonceptivos eficaces, la paciente deberá remitirse a un médico adecuadamente entrenado para asesoramiento en anticoncepción, a fin de que pueda iniciar este tipo de métodos anticonceptivos.

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

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

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

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

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

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

Pruebas de embarazo

En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica 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. Lenalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

Antes de iniciar el tratamiento: Deben obtenerse 2 pruebas de embarazo negativas bajo supervisión médica durante la consulta antes de iniciar el tratamiento. La primera prueba deberá realizarse

dentro de los 10-14 días y la segunda, dentro de los 24 hs previas a prescribir el tratamiento con Lenalidomida, siempre que la paciente haya estado utilizando 2 métodos anticonceptivos eficaces durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con Lenalidomida.

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

Si ocurre un embarazo, debe discontinuarse el tratamiento de inmediato, debe informarse a Laboratorio Tuteur y a la ANMAT, y se deberá derivar al paciente a un especialista en toxicidad reproductiva.

Instrucción a pacientes

El médico deberá brindar información completa sobre el riesgo teratogénico esperado y las medidas de prevención de embarazo estrictas tal como se especifica en el Programa de Prevención de Embarazo, a la mujer de maternidad potencial y, cuando corresponda, a los pacientes masculinos.

Toxicidad hematológica: Neutropenia y trombocitopenia

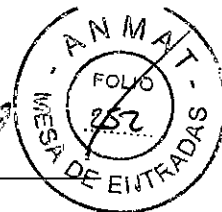
Lenalidomida está asociada significativamente a neutropenia y trombocitopenia.

Los pacientes con neutropenia deben realizarse monitoreos para detectar signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que observen si presentan hemorragia o hematomas, especialmente con el uso de medicación concomitante que pudiera aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes que reciben Lenalidomida deben realizarse evaluaciones del hemograma completo de manera periódica (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Los pacientes con Síndrome Mielodisplásico por delección 5q deberán realizarse monitoreos del recuento celular sanguíneo una vez por semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Puede ser necesario una reducción o interrupción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se observó toxicidad hematológica de grado 3 ó 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre SMD. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia de grado 3 ó 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 42 días (rango, días 14-411), y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grado 3 ó 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue de 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue de 22 días (rango, días 5-224) (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

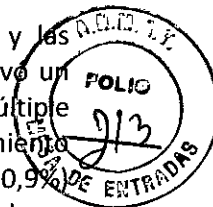
Los pacientes que reciben Lenalidomida en combinación con dexametasona para tratar el MM deben realizarse evaluaciones del hemograma completo cada 7 días (una vez por semana) durante los primeros 2 ciclos, los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Las mayores toxicidades limitantes de dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Por lo tanto, la co-administración de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.



Tromboembolismo venoso y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y las trombosis arteriales se vieron aumentados en pacientes tratados con Lenalidomida. Se observó un aumento significativo del riesgo de TVP (7,4%) y PE (3,7%) en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Lenalidomida y terapia con dexametasona después de por lo menos un tratamiento previo, en comparación con pacientes tratados en el grupo placebo y de dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con el uso variable de tratamientos anticoagulantes. En el estudio de Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado (NDMM), donde casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la TVP se informó como una reacción adversa seria (3,6%, 20% y 1,7%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias relacionadas con EP fue similar entre los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT (3,8%, 2,8% y 3,7%, respectivamente) (ver **REACCIONES ADVERSAS**).



El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular (ACV) (2,3%) aumentan en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Lenalidomida y terapia con dexametasona después de por lo menos un tratamiento previo, en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en ensayos clínicos. En el estudio de NDMM, el infarto de miocardio (incluso agudo) se informó como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT (0,8%, 0,6% y 0,6%, respectivamente) (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previa, pueden tener un riesgo mayor, y deben adoptarse medidas para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos tromboticos totales (Términos normalizados de MedDRA sobre eventos embólicos y tromboticos) se produjeron en pacientes con Mieloma Múltiple recidivante y refractario que fueron tratados con Lenalidomida y dexametasona, en comparación con el 8,3% de los eventos de trombosis que se produjeron en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 2,8 meses. En el estudio de NDMM, en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia general de eventos adversos tromboticos fue del 17,4% en pacientes de los grupos combinados de Rd continua y Rd18, y del 11,6% en el grupo de MPT. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en los grupos combinados de Rd continua y Rd18. Se recomienda la tromboprofilaxis. La decisión del régimen de tromboprofilaxis debe basarse en una evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente. Se debe aconsejar a los pacientes que informen de inmediato si presentan signos o síntomas que sugieran eventos tromboticos. Los ESA y estrógenos pueden incrementar todavía más el riesgo de trombosis y su uso debe basarse en una decisión del beneficio-riesgo en los pacientes que reciben Lenalidomida (ver **PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas**)

Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC

En un estudio prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), el tratamiento con Lenalidomida como agente único aumentó el riesgo de muerte en comparación con clorambucilo como agente único. En un análisis provisional, se produjeron 34 muertes entre 210 pacientes del brazo de tratamiento con Lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes del brazo de tratamiento con clorambucilo, y el cociente de riesgos instantáneos para la supervivencia global fue de 1,92 (IC del 95%: 1,08-3,41), consecuente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por motivos de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones cardiovasculares graves, incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de tratamiento con Lenalidomida.



Este medicamento no está indicado ni recomendado para usar en LLC fuera de ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias malignas primarias

En ensayos clínicos en pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron Lenalidomida, se observó un aumento de las segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente Leucemia mielógena aguda (LMA) y SMD. La mayor incidencia de casos de LMA y SMD se produjo principalmente en pacientes con NDMM que recibieron Lenalidomida en combinación con melfalán oral (frecuencia de 5,3%) o inmediatamente luego de recibir altas dosis de melfalán por vía intravenosa y ASCT (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos observados de LMA y SMD en los grupos de Lenalidomida / dexametasona fue del 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (incluyendo linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos donde los pacientes recibieron lenalidomida luego del ASCT.

Los pacientes que recibieron un tratamiento con Lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad no presentaron mayor incidencia de SPM que los pacientes tratados en los grupos con Lenalidomida de duración fija. Monitorear a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de Lenalidomida como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con Lenalidomida.

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de Lenalidomida en la fase de investigación para tratar la LLC y el linfoma, y se caracteriza por una inflamación dolorosa de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. Lenalidomida no está indicado ni recomendado para el tratamiento de LLC fuera de ensayos clínicos controlados.

Deterioro de la movilización de células madre

Se informó una reducción en la cantidad de células CD34+ recolectadas luego del tratamiento (> 4 ciclos) con Lenalidomida. En pacientes que son candidatos para recibir ASCT, la derivación a un centro de trasplante debe realizarse en una fase temprana del tratamiento a fin de optimizar la elección del momento oportuno para la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de tratamiento con Lenalidomida o en los cuales se recolectó una cantidad insuficiente de células CD 34+ con G-CSF solo, puede considerarse G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor de CXCR4.

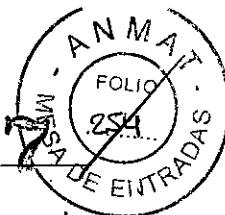
PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

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

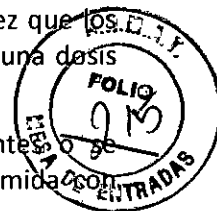
Trastornos hepáticos

Lenalidomida no ha sido estudiada formalmente en pacientes con deterioro de la función hepática. 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.

Se recomienda monitorear la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes de enfermedad hepática o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina Lenalidomida con otros medicamentos que se sabe que están asociados a insuficiencia hepática.



Función tiroidea

Se han descrito casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse el monitoreo de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de Lenalidomida a largo plazo.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado casos de angioedema, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Estos eventos pueden ser mortales. Lenalidomida debe ser discontinuada si se produce angioedema, erupción exfoliante o bullosa, o si se sospecha de SSJ o NET, y no debería reanudarse tras la interrupción de estas reacciones. Debe considerarse la interrupción o suspensión de la Lenalidomida si se presentan otras formas de reacción de la piel, dependiendo de la gravedad. Los pacientes con un historial de reacciones cutáneas graves asociadas al tratamiento con talidomida no deben recibir Lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

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

Análisis de laboratorio

Debe realizarse para todos los pacientes un hemograma completo, que incluya fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio del tratamiento con Lenalidomida, cada semana durante las primeras 8 semanas, y una vez al mes a partir de entonces, para monitorear las posibles citopenias.

Interacciones con otros medicamentos

ALFONSO S. ALFONSO
FARMACIA S. ALFONSO

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



Los resultados de los estudios *in vitro* de metabolismo humano indican que Lenalidomida no es metabolizada 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. Estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

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

Tratamientos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis: Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, tales como la terapia de reemplazo hormonal, deben usarse con precaución en pacientes, que reciben Lenalidomida (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Warfarina: La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de Lenalidomida no tuvo efectos sobre la farmacocinética de una dosis única de R- y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo efectos sobre la farmacocinética de Lenalidomida. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (TP) y el cociente internacional normalizado (CIN) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de Lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si existe una interacción durante el uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático débil a moderado y su efecto sobre la warfarina es desconocido. Se recomienda monitorear de cerca el TP y CIN en pacientes con Mieloma Múltiple que reciben warfarina de manera concomitante.

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

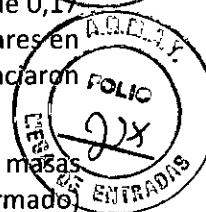
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Estudios de mutagenicidad *in vitro* (test de Ames de mutación bacteriana, transformación de linfocitos humanos periféricos, linfoma de ratón, células de embriones de hamster sirio) e *in vivo* (test del micronúcleo en ratas) no revelaron efectos relacionados a la droga, ya sea a nivel genético o cromosómico. No se han realizado estudios de carcinogénesis con Lenalidomida.

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

Teratogénesis

Se ha llevado a cabo un estudio de desarrollo embriofetal en monos que recibieron dosis de 0,5 y hasta 4 mg/kg/día de Lenalidomida. Los resultados de este estudio indican que Lenalidomida produce malformaciones externas, incluyendo ano imperforado y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (acortadas, malformadas, rotaciones incorrectas, ausencia de segmentos de las extremidades, oligo y/o polidactilia) en la descendencia de monos hembras que



recibieron la droga durante el embarazo. La exposición (AUC) en monos con la dosis mínima fue 0,17 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la MRHD respectivamente, evidenciaron embrioletalidad en conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas.

Diversos efectos viscerales (decoloración, focos rojos en diferentes órganos, pequeñas masas incoloras sobre la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma malformado) también se observaron en fetos únicos.

Se han realizado estudios previos de toxicidad durante el desarrollo en conejos. En estos estudios, se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg/día por vía oral. Se observó ausencia del lóbulo medio del pulmón a las dosis 10 y 20 mg/kg/día, con dependencia de la dosis; se observaron riñones desplazados a la dosis 20 mg/kg/día. A pesar de que se observó a niveles de toxicidad materna, pueden ser atribuibles a un efecto directo. También se observaron variaciones en tejido blando y esqueleto en los fetos a dosis de 10 y 20 mg/kg/día.

En un estudio del desarrollo pre y posnatal en ratas, los animales recibieron Lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos sobre la cría de las ratas hembra tratadas con Lenalidomida con dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg basada en la superficie corporal). Las crías macho exhibieron leves retrasos en la maduración sexual y las crías hembra experimentaron aumentos de peso corporal levemente menores durante la gestación cuando se cruzaron con crías macho. Como ocurre con talidomida, es posible que el modelo de ratas no trate adecuadamente todo el espectro de potenciales efectos del desarrollo embriofetal humano para Lenalidomida.

Embarazo: Categoría X (ver también **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS**)

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

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

En monos, Lenalidomida indujo malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de Lenalidomida en humanos, por lo cual está contraindicada durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Lactancia

Se desconoce si Lenalidomida se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y que Lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Lenalidomida puede provocar daño al feto si se administra durante el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben evitar quedar embarazadas 4 semanas antes del tratamiento, mientras

reciben Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y durante por lo menos 4 semanas luego de finalizar el tratamiento.

Pacientes mujeres: Las mujeres en edad reproductiva deben comprometerse ya sea a abstenerse de forma continua de tener relaciones sexuales heterosexuales o a usar dos métodos anticonceptivos confiables [un método muy efectivo - ligadura de trompas, DIU, hormonal (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja, y un método anticonceptivo efectivo adicional (por ej., condón de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical)], comenzando 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, durante el tratamiento, durante las interrupciones de la dosis y durante 4 semanas luego de la suspensión del tratamiento con Lenalidomida. Se indican anticonceptivos confiables incluso si ha habido antecedentes de infertilidad, salvo que la misma se deba a histerectomía. Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener 2 pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días y la segunda, dentro de las 24 horas previas a prescribir Lenalidomida. Una vez que ha comenzado el tratamiento y durante las interrupciones de las dosis, deben realizarse pruebas de embarazo semanales durante las primeras 4 semanas de uso, luego deben repetirse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Debe llevarse a cabo una prueba de embarazo y brindarse asesoramiento si una paciente no tiene su período o si se observa alguna anormalidad en su sangrado menstrual. Debe suspenderse el tratamiento con Lenalidomida durante esta evaluación.

Pacientes hombres: Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben Lenalidomida. Por lo tanto, los hombres deben usar siempre un condón de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y durante hasta 28 días después de suspender Lenalidomida, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida no deben donar espermia.

Uso en pacientes pediátricos

No hay experiencia de uso de Lenalidomida en niños y adolescentes. Por lo tanto, no debe utilizarse Lenalidomida en el grupo de edad pediátrica (0 - 17 años).

Uso en pacientes ancianos

Lenalidomida ha sido utilizada en ensayos clínicos en pacientes con Mieloma Múltiple de hasta 91 años de edad.

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

Mieloma Múltiple recientemente dignostigado (NDMM): En general, de los 1613 pacientes en el estudio de NDMM que recibieron tratamiento experimental, el 94% (1521/1613) tenía 65 años o más, mientras que el 35% (561/1613) tenía más de 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Rd continua: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En general, en todos los grupos de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de EA (por ejemplo, todos los EA, EA Grado 3/4, EA serios) fue mayor en pacientes de mayor edad (> 75

años de edad) que en pacientes más jóvenes (≤ 75 años de edad). Los EA Grado 3 ó 4 en el CSO Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron de manera consistente con una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos el 5%) en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los TEEA Grado 3 ó 4 en los CSO infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y trastornos renales y urinarios (incluyendo insuficiencia renal) también se informaron poco pero con una frecuencia consistentemente mayor (diferencia $< 5\%$) en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros CSO (por ejemplo, trastornos del sistema linfático y de la sangre, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos, trastornos vasculares), se observó una tendencia menos consistente en el aumento de la frecuencia de AE Grado 3/4 en pacientes de mayor edad frente a pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA serios generalmente se informaron con una frecuencia mayor en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

Lenalidomida ha sido utilizada en ensayos clínicos en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos con deleción 5q de hasta 95 años de edad. De los 148 pacientes con SMD relacionado con deleción del 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad suspendieron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor predisposición de las personas mayores. Dado que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de presentar función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y debe monitorearse la función renal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Lenalidomida puede tener influencia leve o moderada en la capacidad de conducir y usar maquinarias. Se ha reportado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir u operar máquinas.

Precauciones adicionales

Los pacientes no deben donar sangre durante la terapia o por una semana después de la interrupción de Lenalidomida.

Cápsulas no utilizadas: Se les debe recomendar a los pacientes nunca compartir este medicamento con otra persona.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia clínica

Síndromes Mielodisplásicos

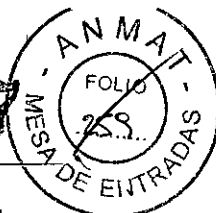
Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de Lenalidomida en el estudio clínico de SMD relacionado con deleción del 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de Lenalidomida. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema

TUTEUR S.A.S.
ALBERTO FERRINI
APODERADO



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

7427



linfático y de la sangre, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Les siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción cutánea (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La **Tabla 5** resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. La **Tabla 6** resume las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 observadas con mayor frecuencia, independientemente de la relación con el tratamiento con Lenalidomida. En los estudios realizados de brazo único, a menudo no es posible distinguir eventos adversos que se encuentran relacionados con el fármaco y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 5: Resumen de los eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q.

Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente ^[a]	10 mg general (N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148 (100,0)	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Trombocitopenia	91	(61,5)
Neutropenia	87	(58,8)
Anemia	17	(11,5)
Leucopenia	12	(8,1)
Neutropenia febril	8	(5,4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	62	(41,9)
Erupción cutánea	53	(35,8)
Piel seca	21	(14,2)
Contusión	12	(8,1)
Sudor nocturno	12	(8,1)
Mayor transpiración	10	(6,8)
Equimosis	8	(5,4)
Eritema	8	(5,4)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	72	(48,6)
Constipación	35	(23,6)
Náuseas	35	(23,6)
Dolor abdominal	18	(12,2)
Vómitos	15	(10,1)
Dolor abdominal superior	12	(8,1)
Boca seca	10	(6,8)
Heces blandas	9	(6,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Nasofaringitis	34	(23,0)
Tos	29	(19,6)
Disnea	25	(16,9)
Faringitis	23	(15,5)
Epistaxis	22	(14,9)
Disnea por esfuerzo	10	(6,8)
Rinitis	10	(6,8)
Bronquitis	9	(6,1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	46	(31,1)
Pirexia	31	(20,9)
Edema periférico	30	(20,3)

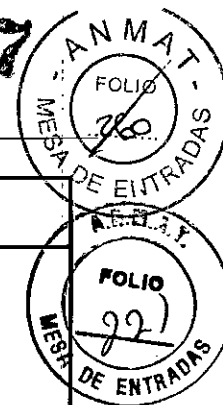
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 ALBERTO BAÑOS
 APOCADO

Farm. Angelina Ferrin
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

7427



Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente ^[a]	10 mg general (N=148)	
Astenia	22	(14,9)
Edema	15	(10,1)
Dolor	10	(6,8)
Escalofríos	9	(6,1)
Dolor de tórax	8	(5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(21,6)
Dolor de espalda	31	(20,9)
Calambre muscular	27	(18,2)
Dolor en las extremidades	16	(10,8)
Mialgia	13	(8,8)
Hinchazón periférica	12	(8,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	29	(19,6)
Cefalea	29	(19,6)
Hipoestesia	10	(6,8)
Disgeusia	9	(6,1)
Neuropatía periférica	8	(5,4)
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas	22	(14,9)
Neumonía	17	(11,5)
Infección de las vías urinarias	16	(10,8)
Sinusitis	12	(8,1)
Celulitis	8	(5,4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipopotasemia	16	(10,8)
Anorexia	15	(10,1)
Hipomagnesemia	9	(6,1)
Investigaciones		
Aumento de la alanina aminotransferasa	12	(8,1)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	(10,1)
Depresión	8	(5,4)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(6,8)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	9	(6,1)
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo adquirido	10	(6,8)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	8	(5,4)

^[a] La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes están codificados con el diccionario MedDRA. La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna general. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría EA.

Tabla 6: Eventos adversos de grado 3 y grado 4 [1] observados con mayor frecuencia, independientemente de la relación con el tratamiento del fármaco del estudio

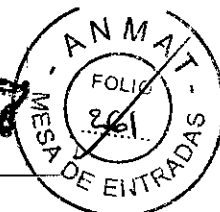
Término preferente ^[2]	TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	10 mg (N=148)
Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	ALBERTO P. JARROS APODERADO	131 (88,5)

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



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

7427



Neutropenia	79 (53,4)
Trombocitopenia	74 (50,0)
Neumonía	11 (7,4)
Erupción cutánea	10 (6,8)
Anemia	9 (6,1)
Leucopenia	8 (5,4)
Fatiga	7 (4,7)
Disnea	7 (4,7)
Dolor de espalda	7 (4,7)
Neutropenia febril	6 (4,1)
Náuseas	6 (4,1)
Diarrea	5 (3,4)
Pirexia	5 (3,4)
Sepsis	4 (2,7)
Mareos	4 (2,7)
Granulocitopenia	3 (2,0)
Dolor de tórax	3 (2,0)
Embolia pulmonar	3 (2,0)
Dificultad respiratoria	3 (2,0)
Prurito	3 (2,0)
Pancitopenia	3 (2,0)
Calambre muscular	3 (2,0)
Infección de las vías respiratorias	2 (1,4)
Infección de las vías respiratorias altas	2 (1,4)
Astenia	2 (1,4)
Insuficiencia multiorgánica	2 (1,4)
Epistaxis	2 (1,4)
Hipoxia	2 (1,4)
Efusión pleural	2 (1,4)
Neumonitis	2 (1,4)
Hipertensión pulmonar	2 (1,4)
Vómitos	2 (1,4)
Aumento de la transpiración	2 (1,4)
Artralgia	2 (1,4)
Dolor en las extremidades	2 (1,4)
Cefalea	2 (1,4)
Síncope	2 (1,4)

^[1] Eventos adversos con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo general de 10 mg. Los grados 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer versión 2.

^[2] Los términos preferentes están codificados con el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría Término Preferente.

En otros estudios clínicos de Lenalidomida en pacientes con SMD, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento con el fármaco experimental) no descriptos en las Tablas 5 ó 6:

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

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

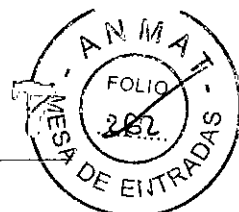
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

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



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

742



Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipos de colon, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis por obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita.

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

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: infección bacteriemia, infección de la línea central, infección por *Clostridium*, infección de oído, sepsis por *Enterobacter*, micosis, infección viral por herpes, gripe, infección del riñón, sepsis por *Klebsiella*, neumonía lobar, infección localizada, infección oral, infección por *Pseudomonas*, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura de vértebra cervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia posterior al procedimiento, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura con compresión de médula espinal.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, pirofosfato condrocálciosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquioloalveolar, cáncer de pulmón con metástasis, linfoma, cáncer de próstata con metástasis.

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

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculos uretrales, masa renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: dolor pélvico.

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

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

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno de la arteria aorta, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado

Se evaluaron datos de 1613 pacientes en un estudio de fase 3 de gran magnitud, donde los pacientes recibieron por lo menos una dosis de Lenalidomida con bajas dosis de dexametasona (Rd) administrados durante 2 periodos diferentes (es decir, hasta la progresión de la enfermedad [grupo Rd continua; N =532] o por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Rd18; N =540]) o que recibieron melfalán, prednisona y talidomida (grupo MPT; N = 541) durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). La mediana de duración del tratamiento en el grupo de Rd continua fue de 80,2 semanas (rango de 0,7 a 246,7) o 18,4 meses (rango de 1,6 a 56,7).

En general, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron comparables en el grupo de Rd continua y el grupo Rd18 e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico,



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

742



neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones de Grado 3 ó 4 informadas con mayor frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipopotasemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglucemia y leucopenia. La mayor frecuencia de infecciones se produjo en el grupo Rd continua (75%) en comparación con el grupo MPT (56%). Hubo más reacciones adversas serias de grado 3 y 4 relacionadas con infección en el grupo Rd continua que en los grupos MPT o Rd18.

En el grupo de Rd continua, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis de Lenalidomida fueron eventos de infección (28,8%); en general, la mediana de tiempo hasta la primera interrupción de la dosis de Lenalidomida fue de 7 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis de Lenalidomida en el grupo de Rd continua fueron eventos hematológicos (10,7%); en general, la mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis de Lenalidomida fue de 16 semanas. En el grupo de Rd continua, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis de Lenalidomida fueron eventos de infección (3,4%).

En ambos grupos de Rd, la frecuencia de manifestación de reacciones adversas generalmente fue más elevada en los primeros 6 meses de tratamiento y luego la frecuencia disminuyó con el tiempo o permaneció estable durante el tratamiento, excepto las cataratas. La frecuencia de manifestación de cataratas aumentó con el tiempo un 0,7% durante los primeros 6 meses y hasta el 9,6% el segundo año de tratamiento con Rd continua.

La **Tabla 7** resume las reacciones adversas informadas para los grupos de tratamiento con Rd continua, Rd18 y MPT.

Tabla 7: Todas las reacciones adversas en ≥5,0 de los pacientes y reacciones adversas de Grado 3/4 en ≥1,0 de los pacientes en los grupos de Rd continua y Rd18*

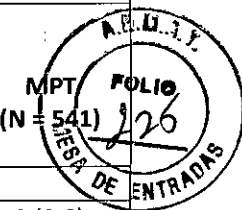
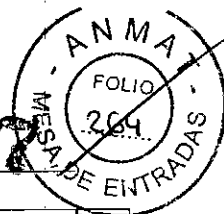
Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga ^g	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)
Pirexia ^c	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)
Dolor de tórax no cardíaco ^f	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	<1%	< 1%	< 1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)
Dolor abdominal ^{g,f}	109 (20,5)	78 (14,4)	60 (11,1)	7 (1,3)	9 (1,7)	< 1%
Dispepsia ^f	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	<1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda ^c	170 (32)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7)	34 (6,3)	28 (5,2)
Espasmos musculares ^f	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	< 1%	< 1%	< 1%
Artralgia ^f	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	9 (1,7)	8 (1,5)	8 (1,5)
Dolor en los huesos ^f	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	16 (3,0)	15 (2,8)	14 (2,6)
Dolor en las extremidades ^f	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	8 (1,5)	8 (1,5)	7 (1,3)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	< 1%	< 1%	< 1%
Dolor de tórax musculoesquelético ^f	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	6 (1,1)	< 1%	< 1%
Debilidad muscular ^f	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Dolor de cuello ^f	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	< 1%	< 1%	< 1%

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



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

7427

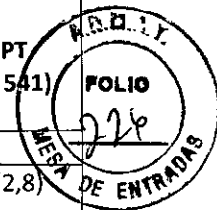
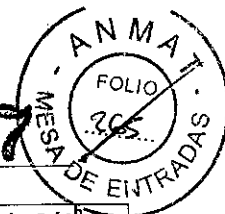


Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)
Nasofaringitis ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infección de las vías urinarias ^f	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	8 (1,5)	8 (1,5)	< 1%
Infección de las vías respiratorias altas ^{c,f}	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Neumonía ^{c@}	93 (17,5)	87 (16,1)	56 (10,4)	60 (11,3)	57 (10,5)	41 (7,6)
Infección de las vías respiratorias [%]	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)
Gripe ^f	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Gastroenteritis ^f	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	0 (0,0)	< 1%	< 1%
Infección de las vías respiratorias bajas	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)
Rinitis ^f	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepsis ^{c@}	33 (6,2)	26 (4,8)	18 (3,3)	26 (4,9)	20 (3,7)	13 (2,4)
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea ^f	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	< 1%	0 (0,0)	< 1%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre^d						
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	60 (11,1)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	< 1%	< 1%	< 1%
Disnea ^{c,e}	117 (22,0)	89 (16,5)	113 (20,9)	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)
Epistaxis ^f	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Dolor bucofaríngeo ^f	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Disnea por esfuerzo ^e	27 (5,1)	29 (5,4)	< 5%	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)
Hipocalcemia [%]	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)
Hiper glucemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)
Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)
Deshidratación [%]	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	8 (1,5)	13 (2,4)	9 (1,7)
Gota ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ^{%e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)
Hiponatremia ^{%e}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea	139 (26,1)	151 (28,0)	105 (19,4)	39 (7,3)	38 (7,0)	33 (6,1)
Prurito ^f	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0,0)
Depresión	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)



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

7427



Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^{c%}	55 (10,3)	39 (7,2)	22 (4,1)	30 (5,6)	20 (3,7)	15 (2,8)
Hipotensión ^{c%}	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)	11 (2,1)	8 (1,5)	6 (1,1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caída ^f	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	< 1%	6 (1,1)	6 (1,1)
Contusión ^f	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos oculares						
Catarata	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)
Catarata subcapsular ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Investigaciones						
Disminución del peso	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)
Trastornos cardíacos						
Fibrilación auricular ^c	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarto de miocardio (incluyendo agudo) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluyendo aguda) ^{c@,f}	49 (9,2)	54 (10,0)	37 (6,8)	28 (5,3)	33 (6,1)	29 (5,4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)
Carcinoma de células basales ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0,0)

Nota: La clasificación por sistema y órgano (CSO) y los términos preferentes (TP) reflejan la codificación de reacciones adversas con el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de una reacción adversa se cuenta sólo una vez en la categoría correspondiente de CSO/TP.

^a Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento en por lo menos el 5% de los pacientes en los grupos de Rd continua y Rd18 y una frecuencia (%) por lo menos un 2% mayor en los grupos de Rd continua o Rd18 en comparación con el grupo de MPT.

^b Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento de grado 3 ó 4 en por lo menos el 1,0% de los pacientes en los grupos Rd continua o Rd18 y una frecuencia (%) por lo menos 1,0% mayor en los grupos de Rd continua o Rd18 en comparación con el grupo de MPT.

^c Eventos adversos serios emergentes del tratamiento en por lo menos el 1,0% de los pacientes en los grupos de Rd continua o Rd18 y una frecuencia (%) por lo menos 1,0% mayor en los grupos de Rd continua o Rd18 en comparación con el grupo de MPT.

^d Los términos preferentes de la CSO trastornos del sistema linfático y de la sangre fueron incluidos, según criterio médico, como eventos adversos conocidos para Rd continua/Rd18 y también se informaron como serios.

^e La nota a pie de página "a" no corresponde.

^f La nota a pie de página "b" no corresponde.

@ Reacciones adversas donde por lo menos una tuvo como resultado la muerte

% Reacciones adversas donde por lo menos una se consideró potencialmente mortal (si el resultado fue la muerte, se incluye con casos de muerte)

TP para términos de eventos adversos combinados:

Dolor abdominal: Dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.

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

Farm. Josefina Ferrini

Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Neumonías: Neumonía, pulmonía lobar, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía *pneumocystis jiroveci*, neumonía por *Legionella*, neumonía estafilocócica, neumonía por *Klebsiella*, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por *Escherichia*, neumonía por estreptococo, neumonía viral.

Sepsis: Sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis por escherichia, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por *Pseudomona*.

Erupción cutánea: Erupción cutánea, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea papular, erupción cutánea exfoliante, erupción cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción cutánea pustulosa.

Trombosis venosa profunda: Trombosis venosa profunda, trombosis venosa en las extremidades, trombosis venosa.

Luego de por lo menos un tratamiento previo para MM

En dos estudios se evaluaron datos de 703 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de Lenalidomida/dexametasona (353 pacientes) o placebo/dexametasona (350 pacientes).

En el grupo de tratamiento con Lenalidomida/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron por lo menos una interrupción de la dosis con o sin una reducción de la dosis de Lenalidomida, en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin una reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento con Lenalidomida /dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin una reducción de la dosis, en comparación con el 21% del grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. La mayoría de los eventos adversos y eventos adversos de grados 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de Lenalidomida/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las **Tablas 8, 9 y 10** resumen las reacciones adversas informadas para los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/ dexametasona.

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en ≥5% de los pacientes y con una diferencia ≥2% en la proporción de pacientes entre los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona

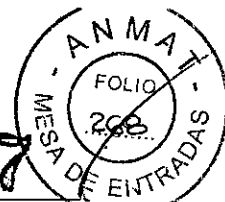
Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente	Lenalidomida/Dex* (n=353) n (%)	Placebo/Dex* (n=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia [®]	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia [®]	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia [®]	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,9)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor en el pecho	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea [®]	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas [®]	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos [®]	43 (12,2)	33 (9,4)

Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente	Lenalidomida/Dex* (n=353) n (%)	Placebo/Dex* (n=350) n (%)
Dolor abdominal [®]	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía [®]	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección de las vías urinarias	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Aumento de la transpiración	35 (9,9)	25 (7,1)
Piel seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipopotasemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución del apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Investigaciones		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [%]	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

Tabla 9: Reacciones adversas de grados 3/4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en la proporción de pacientes entre los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona

Clasificación por Sistema y órgano/Término preferente	Lenalidomida/Dex* (n=353) n (%)	Placebo/Dex* (n=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		

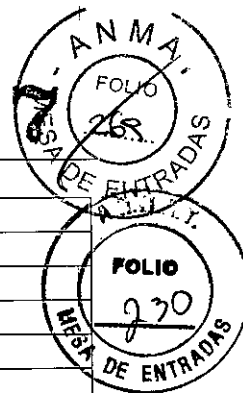
7427



Clasificación por Sistema y órgano/Término preferente	Lenalidomida/Dex [#] (n=353) n (%)	Placebo/Dex [#] (n=350) n (%)
Neutropenia [%]	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [®]	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia [®]	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril [%]	8 (2,3)	0 (0,0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [%]	29 (8,2)	12 (3,4)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía [®]	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección de las vías urinarias	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipopotasemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [®]	14 (4,0)	3 (0,9)
Dificultad respiratoria [®]	4 (1,1)	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Debilidad muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [®]	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipación	7 (2,0)	1 (0,3)
Náuseas [®]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [®]	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Insuficiencia cardíaca congestiva [®]	5 (1,4)	1 (0,3)
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (2,8)	3 (0,9)
Mareos	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos oculares		
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastorno psiquiátrico		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

Tabla 10: Reacciones adversas graves informadas en ≥1% de los pacientes y con una diferencia ≥1% en la proporción de pacientes entre los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona

Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente	Lenalidomida/Dex [#] (n=353) n (%)	Placebo/Dex [#] (n=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia febril [%]	6 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [%]	26 (7,4)	11 (3,1)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía [®]	33 (9,3)	21 (6,0)



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [@]	13 (3,7)	3 (0,9)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [@]	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular [@]	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en los huesos	4 (1,1)	0 (0,0)

Para las Tablas 8, 9 y 10 anteriores:

[@] Reacciones adversas donde por lo menos una tuvo como resultado la muerte

[%] Reacciones adversas donde lo menos una se consideró potencialmente mortal (si el resultado fue la muerte, se incluye con casos de muerte).

La mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con Lenalidomida/ dexametasona fue de 44 semanas, mientras que la mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con placebo/ dexametasona fue de 23 semanas. Esto debería considerarse al comparar la frecuencia de eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento: Lenalidomida/ dexametasona versus placebo/ dexametasona.

Tromboembolia venosa y arterial (ver ADVERTENCIAS)

La trombosis venosa profunda (TVP) se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o severa (8,2%) al medicamento en una mayor proporción en el grupo Lenalidomida/dexametasona en comparación con el 3,1% y 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente, en los 2 estudios en pacientes que habían recibido por lo menos un tratamiento previo con suspensión debido a reacciones adversas relacionadas con TVP informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio de NDMM, se informó TVP como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 20,0%, 1,7%) y como una reacción adversa de Grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente. Las suspensiones y reducciones de la dosis debido a reacciones adversas relacionadas con la TVP se informaron en proporciones comparables entre los grupos de Rd continua y Rd18, respectivamente (ambos <1%). Las interrupciones del tratamiento con Lenalidomida debido a reacciones adversas relacionadas con TVP se informaron en proporciones comparables entre los grupos de Rd continua (2,3%) y MPT (1,5%).

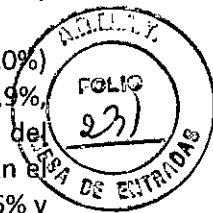
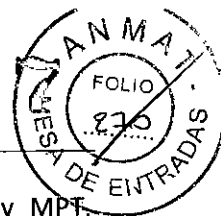
La embolia pulmonar (EP) se informó como una reacción adversa seria al medicamento (3,7%) o de Grado 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo Lenalidomida/dexametasona en comparación con el 0,9% (seria o de grado 3/4) en el grupo de placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes que habían tenido por lo menos un tratamiento previo con suspensión debido a reacciones adversas relacionadas con EP informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio de NDMM, la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con EP fue similar entre los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT para reacciones adversas (de todos los grados: 3,9%, 3,3% y 4,3%, respectivamente), reacciones adversas serias (3,8%, 2,8% y 3,7%, respectivamente) y reacciones adversas de grado 3/4 (3,8%, 3,0% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o grave (1,7%) al medicamento en una proporción mayor en el grupo Lenalidomida/dexametasona en comparación con el 0,6% y 0,6%, respectivamente, en el grupo placebo/dexametasona. Las suspensiones debido a reacciones adversas relacionadas con IM (incluyendo agudo) fueron del 0,8% en el grupo Lenalidomida/dexametasona y no se produjeron en el grupo placebo/ dexametasona. En el estudio de NDMM, el infarto de miocardio (incluyendo agudo) se informó como una reacción adversa (de todos los grados: 2,4%, 0,6% y 1,1%), como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%) o como



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

742



una reacción adversa grave (1,9%, 0,6% y 0,9%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente.

El accidente cerebrovascular (ACV) se informó como una reacción adversa seria (2,3%) o grave (2,0%) al medicamento en el grupo Lenalidomida/dexametasona en comparación con el 0,9% y 0,9%, respectivamente, en el grupo placebo/ dexametasona. Las suspensiones debido a ACV fueron del 1,4% en el grupo Lenalidomida/dexametasona y del 0,3% en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio de NDMM, el ACV se informó como una reacción adversa (de todos los grados: 0,8%, 0,6% y 0,6%), como una reacción adversa seria (0,8%, 0,6% y 0,6%) o como una reacción adversa grave (0,6%, 0,6% y 0,2%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente.

Otros eventos adversos: Luego de por lo menos un tratamiento previo para MM

En estos 2 estudios se informaron las siguientes reacciones adversas al medicamento (RAM) no descritas más arriba que se produjeron en una proporción del $\geq 1\%$ y de por lo menos dos veces el porcentaje de placebo:

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.

Trastornos endocrinos: hirsutismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

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

Investigaciones: prueba de la función hepática con resultados anormales, aumento de la alanina aminotransferasa.

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

Trastornos psiquiátricos: cambios del estado de ánimo, alucinaciones, pérdida de la libido.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas al medicamento han sido identificadas a partir de experiencia posterior a la comercialización a escala mundial con Lenalidomida: reacciones alérgicas (angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), síndrome de lisis tumoral (SLT) y reacción de llamarada en el tumor (RLT), neumonitis, insuficiencia hepática, incluyendo muerte, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestática y hepatitis mixta citolítica/colestática y pruebas de laboratorio hepáticas anormales transitorias. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular la frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

También se informaron casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se recomienda el control óptimo de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento, así como también el monitoreo de la función tiroidea al inicio del estudio y periódicamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay ninguna experiencia específica en el manejo de una sobredosis de Lenalidomida en pacientes con Mieloma Múltiple o Síndrome Mielodisplásico. En estudios de búsqueda de dosis en pacientes sanos, algunos pacientes fueron expuestos a hasta 200 mg (administrados en dosis de 100 mg dos veces al día) y en estudios de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a hasta 400 mg. Los EA informados principalmente fueron prurito, urticaria, erupción cutánea y aumento de las transaminasas hepáticas. En ensayos clínicos, la toxicidad limitante de dosis consistió en neutropenia y trombocitopenia.



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

7427



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

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

PRESENTACIONES

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

* *Uso hospitalario exclusivo.*

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56952

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO CARROS
APODOCADO

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