### ACCIÓN TERAPÉUTICA Agente inmunosupresor. Clasificación ATC: L04AX04

# Síndromes Mielodisplásicos

LUNADINº en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debida a Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1- asociados con una anomalía citogenética de deleción 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. Mieloma Múltiple

LUNADIN® en monoterapia está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con Mieloma Múltiple (MM) que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (TACM). n con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple. Linfoma de Células del Manto LUNADIN® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM)

n recaída o refractario después de dos tratamientos anteriores, uno de ellos incluyendo Bortezomib. LUNADINº, en combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma Folicular (LF) Linfoma de Zona Marginal

LUNADINº, en combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Zona Marginal (LZM) tratado previamente

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyética e inmunomoduladoras. Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas norales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el MM, LCM y las que presentan deleciones en el cromosom g en SMD, LF y LZM) *in vitro*. Lenalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y los *natural kille* (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 nematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej, TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos. En los SMD con deleción 5q, Lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción 5q.

cluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de Lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e Lenalidomida causa un retraso en el crecimiento tumoral en algunos modelos no clínicos de tumores hemato incluido MM. En las células de MM, la combinación de Lenalidomida y dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación celular y la inducción de apoptosis. La combinación de Lenalidomida y rituximab aumenta la citotoxicidad mediada por célula

dependiente de anticuerpos (ADCC) y la apoptosis tumoral directa en las células de LF y aumenta la ADCC en las células de ZM en comparación con rituximab solo in vitro. Electrofisiología cardíaca Se evaluó el efecto de Lenalidomida en el intervalo QTc en 60 voluntarios varones sanos. A una dosis dos veces la máxima

# recomendada, Lenalidomida no prolongó el intervalo QTc. El límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 90% para las diferencias medias entre Lenalidomida y placebo fue menor a 10 ms.

Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente (MMDR)

Mantenimiento con le políciem de niento con Lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre aleatorizados, doble ciego de 2 grupos, de grupos paralelos y controlados con placebo: GRUPÓ 1 y GRUPO 2.

Eran candidatos los pacientes de entre 18 y 70 años que se habían sometido a terapia de inducción dentro de los 12 meses eguida de TACM. Los pacientes debían tener *clearance* de creatinina (CLcr) ≥ 30 ml/min. En los 90-100 días posteriores al TACM, los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta de enfermedad estable fueron aleatorizados 1:1 a recibi omida o placebo. La dosis de mantenimiento fue de 10 mg una vez al día, en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días (se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses, en ausencia de toxicidad limitante de la dosis), y se continuó con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o retiro del estudio. Se redujo la dosis o el tratamiento fue interrumpido o discontinuado temporalmente, según necesidad para controlar la toxicidad. Se aumentó la dosis a 15 mg una vez al día en 135 pacientes (58%).

a variable principal de eficacia del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que ocurriera primero; el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de sobrevida global (SG). En total, se aleatorizaron 460 pacientes: 231 a Lenalidomida y 229 a placebo. Las características demográficas y las Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del comité independiente de monitoreo de datos (CIMD), tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura

del ciego, se permitió a los pacientes del grupo de placebo cambiar para recibir Lenalidomida antes de progresión de la Los resultados de SLP al romper el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, (seguimiento de 15,5 meses) mostraron una reducción del 62% del riesgo de muerte o progresión de la enfermedad en favor de Lenalidomida (*Hazard* ratio [HR]= 0,38; IC 95%: 0,27-0,54; p. <0,001). En un seguimiento más largo (mediana de 72,4), el análisis activalitzado de SLP continúa mostrando una ventaja para Lenalidomida en comparación con placebo: HR 0,38 (IC 95%: 0,28-0,50) con una nediana de 68,6 meses El tiempo medio de seguimiento fue de 81,6 meses. La mediana de SG fue de 111,0 y 84,2 meses para Lenalidomida y

Fueron candidatos los pacientes < 65 años que al momento del diagnóstico se habían sometido a un TACM y habían alcanzado una respuesta de enfermedad estable, al menos, en el momento de la recuperación hematológica. Los pacientes debían tener CLcr ≥ 30 ml/min. Dentro de los 6 meses posteriores al TACM, fueron aleatorizados 1:1 a recibir mantenimient con Lenalidomida o placebo (10 mg una vez al día en los días 1-28, de ciclos repetidos de 28 días, se aumentó hasta 15 mg una vez al día tras 3 meses en ausencia de toxicidad limitante de la dosis) tras 2 etapas de consolidación con Lenalidomida (25 mg/día, en los días 1-21 de un ciclo de 28 días). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad o retiro de estudio. Se redujo la dosis o el tratamiento fue interrumpido o discontinuado temporalmente, según necesidad para controlar

la toxicidad. Se aumentó la dosis a 15 mg una vez al día en 185 pacientes (60%). La variable principal de eficacia fue la SLP definida desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión o muerte, lo que curriera primero, el estudio no tenía capacidad de establecer la variable de SG. En total, se aleatorizaron 614 pacientes: 307 Se realizó la apertura del ciego del ensayo, según las recomendaciones del CIMD, tras superar el umbral correspondiente a un análisis intermedio planificado previamente de la SLP. Tras la apertura del ciego, los pacientes a los que se administraba placebo no cambiaron a tratamiento con Lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad. Se interrumpió el grupo de Lenalidomida, como medida proactiva de seguridad, tras observar un desequilibrio de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) (ver ADVERTENCIAS).

primarias (sinvin) (ver ADVEH ENCIAS).

Los resultados de SLP cuando se rompió el ciego, tras un análisis intermedio planificado previamente, (seguimiento de 31,4 meses) demostraron una reducción del 48% del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en favor de la Lenalidomida (HR =0,50; IC 95%: 0,39-0,64; p <0,001). La mediana de la SLP global fue de 40,1 meses (IC 95%: 35,7-42,4) en el grupo de Lenalidomida frente a 22,8 meses (IC 95%: 20,7-27,4) en el de placebo. El beneficio de SLP fue inferior en el subgrupo de pacientes con RC que en el de los que no lograron una RC. Con un seguimiento más largo (mediana de 86,0 meses) el análisis actualizado de SLP continúa mostrando una ventaja de SLP para Lenalidomida en comparación con placebo: HR 0,53 (IC 95%: 0,44-0,64) con mediana de SLP de 46,3 meses. La SLP actualizada seguimiento de 96,7 meses. La mediana del tiempo de sobrevida fue de 105,9 meses (IC 95% 88,8- NE) en el grupo de Lenalidomida frente a 88,1 meses (IC 95% 80,7- 108,4) en el grupo de placebo. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 1

# Tabla 1: Sobrevida libre de progresión y sobrevida global en los GRUPOS 1 y 2 (población por ITT posTACM)

	GRUPO 1		GRI	JPO 2
	Lenalidomida n=231	Placebo n=229	Lenalidomida n=307	Placebo n=307
SLP al romper el ciego			,	
Eventos SLP n (%)	46 (20)	98 (43)	103 (34)	160 (52)
Mediana en meses (IC 95%)	33,9 (NE-NE)	19 (16,2-25,6)	41,2 (38,3-NE)	23,0 (21,2-28,0)
HR (IC 95%)	0,38 (0,27-0,54)		0,50 (0	,39-0,64)
Log-rank Test valor p	< 0,001		< (	0,001
SLP en el análisis actualizado del	1 de marzo de 2015 (	GRUPOS 1 y 2)		
Eventos SLP n (%)	97 (42)	116 (51	191 (62)	248 (81)
Mediana en meses (IC 95%)	68,6 (52,8-NE)	22,5 (18,8-30,0)	46,3 (40,1-56,6)	23,8 (21,0-27,3)
HR (IC 95%)	0,38 (0,28, 0,50)		0,53 (0	,44, 0,64)
SG en el análisis actualizado del 1	de febrero de 2016 (	GRUPOS 1 y 2)		
Eventos de SG n (%)	82 (35)	114 (50)	143 (47)	160 (52)
Mediana en meses (IC 95%)	111 (101,8-NE)	84,2 (71,0-102,7)	105,9 (88,8-NE)	88,1 (80,7-108,4)
HR (IC 95%)	0,59 (0,	44-0,78)	0,90 (0	,72-1,13)

Fecha de apertura del ciego en los GRUPOS 1 y 2: 17 de diciembre de 2009 y 7 de julio de 2010, respectivamente.
TACM= trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; HR= Hazard ratio; IC= intervalo de confianza; ITT= intención de tratar; NE= no estimable; SLP= sobrevida libre de progresión, SG= sobrevida global.

La SLP al momento de la apertura del ciego para el GRUPO 2 se basó en la evaluación realizada por un Comité de revisión independiente.
Todos los demás análisis de SLP se basaron en la evaluación del investigador.

Nota: La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier, con un IC 95% sobre la mediana del tiempo total de SLP. La razón de riesgo se cado por factores de estratificación que comparan las funciones de peligro asociadas

# Las características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad fueron similares en los dos ensayos y reflejaron una población típica de MM después del TACM (ver **Tabla 2**).

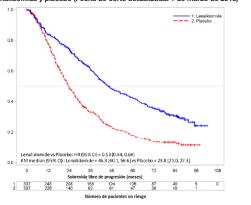
	GRUP	0 1	GRUF	PO 2
	Lenalidomida n=231	Placebo n=229	Lenalidomida n=307	Placebo n=307
Edad (años) Mediana (Mín., máx.)	58 (29-71)	58 (39-71)	57,5 (22,7-68,3)	58,1 (32,3-67)
Sexo, n (%) Masculino Femenino	121 (52) 110 (48)	129 (56) 100 (44)	169 (55) 138 (45)	181 (59) 126 (41)
Estadío ISS en el momento del diagnóstico, n (%) Etapa I o II Etapa I Etapa II Etapa III Ausente	120 (52) 62 (27) 58 (25) 39 (17) 72 (31)	131 (57) 85 (37) 46 (20) 35 (15) 63 (28)	232 (76) 128 (42) 104 (34) 66 (21) 9 (3)	250 (81) 143 (47) 107 (35) 46 (15) 11 (4)
CrCl en posTACM, n (%) < 50 ml/min ≥ 50 ml/min Ausente	23 (10) 201 (87) 7 (3)	16 (7) 204 (89) 9 (4)	10 (3) 178 (58) 119 (39)	9 (3) 200 (65) 98 (32)

### echa de corte de datos= 1 de marzo de 2015 Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLP desde la aleatorización (población ITT posTACM) en el GRUPO 1 entre Lenalidomida y placebo (Fecha de corte actualizada: 1 de marzo de 2015)



Eventos SLP: Lenalidomida= 97/231 (42%) Placebo= 116/229 (51%)
M= trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; Cl= intervalo de confianza; HR= razón de riesgo e tratar; TACM= trasplante autólogo de células madre hematopoyéti M= Kaplan-Meier; SLP= sobrevida libre de progresión; vs= versus.

## Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de SLP desde la aleatorización (población ITT posTACM) en el GRUPO 2 entre Lenalidomida y placebo (Fecha de corte actualizada: 1 de marzo de 2015)



Eventos SLP: Lenalidomida= 191/307 (62%) Placebo= 248/307 (81%)

CM= trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; CI= intervalo de confianza; HR= razón de riesgo T= intención de tratar; TACM= trasplante autólogo de células madre hematopoyétic. (Hazard Ratio); KM= Kaplan-Meier; SLP= sobrevida libre de progresión; vs= versus.

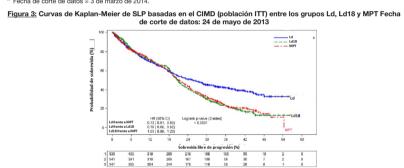
Lenalidomida en combinación con dexametasona en pacientes que no son candidatos para TACM Se realizó un estudio abierto, aleatorizado, Fase III, multicéntrico de 3 grupos (Estudio 2), de 1623 pacientes, para comparar la eficacia y seguridad de Lenalidomida en pacientes ≥ 65 años o, < 65 años que no fueran candidatos para recibir un TACM por su negativa a someterse a dicho trasplante, o por razones de costo u otro tipo que no estuviera disponible para el paciente. El estudio comparó Lenalidomida y dexametasona (Ld) administradas durante 2 períodos de tiempo diferente (es decir hasta la progresión de la enfermedad [grupo Ld) o durante un máximo de 18 ciclos de 28 días [72 semanas, grupo Ld18]) frente a melfalán, prednisona y talidomida (MPT) por un máximo de 12 ciclos de 42 días (72 semanas). Los pacientes fueron frente a melfalán, prednisona y talidomida (MPI) por un máximo de 12 ciclos de 42 dias (72 semanas). Los pacientes tueron aleatorizados (1:1:1) a 1 de los 3 grupos de tratamiento. Los pacientes se estratificaron la aleatorización según la edad (5 75 años frente a > 75 años), el estadío (ly II frente al III de ISS [International Staging System]), y el país. Los pacientes de los grupos Ld y Ld 18 recibieron Lenalidomida 25 mg una vez al dia ciása 1 a 21 de ciclos de 28 días conforme al grupo del protocolo. 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, 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 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 regimenes de Ld y Ld18 se ajustaron según la edad y la función renal. Todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica (heparina de bajo peso molecular, warfarina, heparina, aspirina a dosis baja, siendo la aspirina la más utilizada) durante el estudio.
La variable principal de eficacia fue la SLP. En total, 1623 pacientes fueron incluídos en el estudio, con 535 aleatorizados a Ld, 541 a Ld18 v 547 a MPT. Los dátos de emporáficos velas características basales relacionadas con la enfermedad estaban bien 541 a Ld18 y 547 a MPT. Los datos demográficos y las características basales relacionadas con la enfermedad estaban bien equilibrados en los 3 grupos. En general, los sujetos tenían enfermedad en estadio vanzado: el 41% estaba en el estadio III del ISS, 59% estadio I/II del ISS y el 9% tenía insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), 23% insuficiencia renal moderada

CLcr > 30 a 50 ml/min) y 44% insuficiencia renal leve (CLcr > 50 a 80 ml/min). Con respecto al estado de rendimiento de ECOG, 29% eran grado 0, 49% grado 1, 21% grado 2 y 0,4% ≥ grado 3. La mediana de la edad fue de 73 años en los 3 grupos con el 35% del total de pacientes >75 años. El criterio principal de eficacia del estudio fue la SLP desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad eterminada por el CIMD, en base a los criterios del Grupo de trabajo internacional sobre Mieloma (IMWG -International Myeloma Working Group-) o muerte, lo que ocurriera primero. Para todos los criterios de eficacia, la comparación primaria Myeloma Working Group-) o muerte, 10 que ocurriera primero. Para todos los criterios de eticacia, la comparación primaria fue entre los grupos Ld y MPT. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3. La SLP fue significativamente mayor con Ld comparada con MPT: HR 0,72 (IC 95%: 0,61-0,85, p<0,0001). Un porcentaje menor de pacientes en el grupo Ld en comparación con el grupo MPT tuvo eventos de SLP (52% frente a 61%, respectivamente). La mejora en el tiempo medio de SLP en el grupo Ld en comparación con MPT (75,1% frente a 62,3%); con una RC en 15,1% de pacientes del grupo Ld frente a 9,3% en el grupo MPT. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue 1,8 meses en el grupo Ld frente a 2,8 meses en el grupo de MPT. La mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 45,5 meses, con 697 casos fatales, que representan el 78% de los eventos preespecificados (697/896 de los eventos finales de la SG). El HR observado para la SG (µe 0,75 para Ld frente a MPT (G 95% = 0,62-0.90) SG fue 0,75 para Ld frente a MPT (IC 95%= 0,62-0,90)

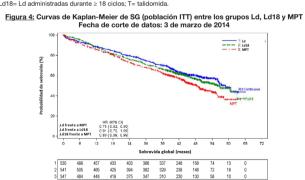
Tabla 3: Res	sumen de resultados de	eficacia	
	Ld (N=535)	Ld18 (N=541)	MPT (N=547)
SLP- CIMD (meses)9			
Número de eventos de SLP	278 (52)	348 (64,3)	334 (61,1)
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SLP, meses (IC 95%) <sup>b</sup>	25,5 (20,7- 29,4)	20,7 (19,4- 22,0)	21,2 (19,3-23,2)
HR (IC 95%)°; valor de pd			
Ld frente a MPT		0,72 (0,61-0,85); < 0,0001	
Ld frente a Ld18	0,70 (0,60- 0,82)		
Ld18 frente a MPT	1,03 (0,89- 1,20)		
SG - CIMD (meses) <sup>h</sup>			
Número de eventos de SG	208 (38,9)	228 (42,1)	261 (47,7)
Mediana <sup>a</sup> de tiempo de SG, meses (IC 95%) <sup>b</sup>	58,9 (56,0- NE) <sup>f</sup>	56,7 (50,1- NE)	48,5 (44,2- 52,0)
HR (IC 95%)°			
Ld frente a MPT	0.75 (0.62- 0.90)		
Ld frente a Ld18	0,91 (0,75- 1,09)		
Ld18 frente a MPT	0,83 (0,69- 0,99)		
Respuesta del mielomaº, n (%)º			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPMB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Respuesta global: RC, RPMB, RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

IC 95% sobre la mediana. asada en el modelo de riesgos proporcionales de Cox que compara las funciones de riesgo asociadas a los grupos de tratamiento

os e basa en la prueba de rangos logarítmicos no estratificada de las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier entre los grupos tratamiento indicados. (or evaluación de la respuesta adjudicada durante la fase de tratamiento del estudio. Iuyendo pacientes sin datos de evaluación de respuesta o cuya única evaluación fue "respuesta no evaluable" ha de corte de datos = 24 de mayo de 2013.



Eventos SLP: Ld= 278/535 (52,0%) Ld18= 348/541 (64,3%) MPT= 334/547 (61,1%) TT=intención de tratar; Cl-initervalo de confianza; d-dossis bajas de dexametasona; HR= *Hazard Rati*o); CIMD=Comité independient de monitoreo de datos; M=melfalán; P=predisona; L= Lenalidomida; Ld= Ld administradas hasta la documentación de enfermeda progresiva; Ld18= Ld administradas durante ≥ 18 ciclos; T= talidomida;



Eventos SG: Ld= 208/535 (38.9%) Ld18= 228/541 (42.1%) MPT= 261/547 (47.7%)

Número de pacientes en riesgo

Mieloma Múltiple con al menos un tratamiento previo

Dos estudios Fase III (Estudio 3 y Estudio 4) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron

Dos estudios Fase III (Estudio 3 y Estudio 4) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con Lenalidomida más dexametasona, en comparación con dexametasona sola, en pacientes con MM que y ahabían sido tratados anteriormente, con recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) ≥ 1000/, mm², recuentos de plaquetas ≥ 75000/mm², creatinina sérica ≤ 2,5 mg/dl, aspartato aminotransferasa (AST) o alanina ferasa (ALT) sérica ≤ 3 x límite superior normal (LSN) y bilirrubina sérica directa ≤ 2 mg/dl El 44,6% de los 704 pacientes evaluados en los Estudios 3 y 4, así como un 45,6% de los 353 tratados con Lenalidomida/ etasona en estos mismos estudios, tenía ≥ 65 años. n ambos estudios, los pacientes del grupo tratado con Lenalidomida/dexametasona (Ld) tomaron 25 mg de Lenalidomida por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21, y una cápsula de placebo con la misma apariencia una vez al día, en los días 2 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes del grupo tratado con placebo/dexametasona (pd) tomaron 1 cápsula de

placebo en los días 1 al 28 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento tomaron 40 mg de kametasona por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los 4 prime ciclos de tratamiento. La dosis de dexametasona se redujo a 40 mg por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4 de cada ciclo de 28 días, después de los 4 primeros ciclos de tratamiento. En ambos estudios, el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad. En ambos estudios, se permitieron ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analiticos. Se permitieron reducciones de dosis secuenciales a 15 mg diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios por toxicidad (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

La variable projected de fina diarios, 10 mg diarios y 5 mg diarios por toxicidad (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el tiempo a progresión (TaP) desde la aleatorización hasta la primera aparición de enfermedad progresiva. En el Estudio 3 se evaluaron en total 353 pacientes; 177 en el grupo tratado con Ld, y 176 en el tratado con pd. En el Estudio 4 se evaluaron en total 351 pacientes; 176 en el grupo tratado con Ld, y 175 en el

En ambos estudios, las características demográficas y las relacionadas con la enfermedad eran comparables entre ambos grupos. La **Tabla 4** resume las características basales del paciente y de la enfermedad en los dos estudios.

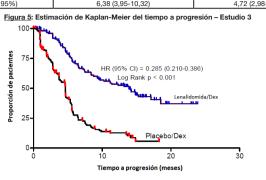
Tabla 4: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad – Estudios 3 y 4

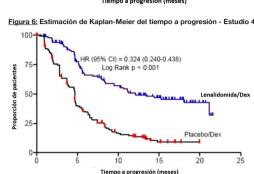
·	Estudio 3		Estudio 4	
	Ld n=177	pd n=176	Ld n=176	pd n=175
cterísticas del paciente				
d (años)				1
Mediana	64	62	63	64
(Mín., máx.)	36, 86	37, 85	33, 84	40, 82
)				l
Masculino	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
Femenino	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
ı / Etnia				I
Blanca	141 (80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%
Otra	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
dimiento ECOG	//		( ()	
Estado 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
cterísticas de la enfermedad				
a de MM (Durie-Salmon)				
Etapa I	3%	3%	6%	5%
Etapa II	32%	31%	28%	33%
Etapa III	64%	66%	65%	63%
nicroglobulina				
≤ 2,5 mg/l	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2,5 mg/l	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
ero de tratamientos previos				,
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
s 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%
Doxorrubicina	55%	51%	56%	57%

osteriormente a romper el ciego en ambos estudios, a fin de permitir que los pacientes del grupo pd recibieran el tratamiento Para ambos estudios, se analizaron los datos de sobrevida de segui 3, la mediana del tiempo de sobrevida fue 39,4 meses (IC 95%: 32,9-47,4) en el grupo Ld y 31,6 meses (IC 95%: 24,1-40,9) en el grupo pd, HR= 0,79 (IC 95%: 0,61-1,03). En el estudio 4, la mediana del tiempo de sobrevida fue 37,5 meses (IC 95% 29,9-46,6) en el grupo Ld y 30,8 meses (IC 95%: 23,5-40,3) en el grupo pd, HR= 0,86 (IC 95%: 0,65-1,14).

# Tabla 5. Resumen de los resultados de los Estudio 3 y Estudio 4

	de los Estud	io 3 y Estudio 4		
	ESTU	DIO 3	ESTUDIO 4	
	Ld n=177	pd n=176	Ld n=176	pd n=175
1				
Eventos n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
Mediana en meses (IC 95%)	13,9 (9,5-18,5)	4,7 (3,7-4,9)	12,1 (9,5-NE)	4,7 (3,8-4,8)
HR (IC 95%)	0,285 (0,210-0,386)		0,324 (0,240-0,438)	
Log-rank Test valor p	< 0,001		< 0,001	
spuesta				
RC n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
RP n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
RC+RP n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
Valor de p	< 0,001		< (	0,001
Odds ratio (IC 95%)	6,38 (3,95-10,32) 4,72 (2,98-7,49)		,98-7,49)	
<u>Figura 5</u> : Estin	nación de Kaplan-Mei	er del tiempo a proç	gresión – Estudio 3	
11 -	La <sub>k</sub>			





Sindromes Mielodisplásicos (SMD)
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 anomalia citogenética 5q (q31-33) en aislamiento o con anomalias citogenéticas adicionales, en un estudio abierto, de grupo único, multicéntrico, a una dosis de 10 mg una vez al día o 10 mg una vez al dia durante 21 días cada 28 días (Estudio 5). El estudio principal no fue diseñado in desarrollado para comparar prospectivamente la eficacia de los 2 regimenes de dosificación. Se permitieron reducciones de dosis secuenciales por toxicidad a 5 mg al día y 5 mg cada dos días, así como retrasos en la dosis (ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). El estudio incluyó a 148 pacientes con anemia dependiente de transfusión. La dependencia transfusional fue definida como la demanda ≥ 2 unidades de glóbulos rojos dentro de las 8 semanas previas al tratamiento. El estudio incluyó pacientes con RAN ≥ 500/m², recententos de plaquetas ≥ 5000/m², creatinina sérica ≤ 2,5 mg/d1, AST - LT sérica ≤ 3 x LSN, y bilirubina directa sérica ≤ 2 mg/dl. Se permitió la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en aquellos pacientes que desarrollaron neutropenia o fiebre en asociación con neutropenia. Las características demográficas basales y las relacionadas con la enfermedad se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Características demográficas basales y relacionadas con la enfermedad en el estudio en SMI

	n=148
Edad (años)	
Mediana	71
(Mín., máx.)	(37, 95)
Sexo, n (%)	
Masculino	51 (34,5)
Femenino	97 (65,5)
Raza, n (%)	
Blanca	143 (96,6)
Otra	5 (3,4)
Duración de SMD (años)	
Media	2,5
(Mín., máx.)	(0,1-20,7)
Anomalía citogenética 5q (q31-33), n (%)	
Si	148 (100)
Otras anomalías citogenéticas	37 (25,2)
Puntaje IPSS <sup>a</sup> , 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)
Ausente	20 (13,5)
Clasificación FAB <sup>b</sup> de la revisión central, n (%)	
RA	77 (52)
RARS	16 (10,8)
RAEB	30 (20,3)
CMMI	3 (2)

Categorías de riesgo IPSS: baja (puntaje combinado= 0), intermedio-1 (puntaje combinado= 0,5 a 1), intermedio-2 (puntaje coml 1,5 a 2,0), alto (puntaje combinado 2,25), puntaje combinado= (puntaje de blastos medulares + puntaje de cariotipo + puntaje de cit

\*\*Clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) de SMD.

La frecuencia de independencia transfusional fue evaluada utilizando los criterios modificados de respuesta del Grupo de trabajo internacional (IWG) para SMD. La independencia transfusional fue definida como la ausencia de transfusión durante cualquier período consecutivo de 56 días (8 semanas) durante el tratamiento.

Se observó independencia transfusional en 99/148 (67%) pacientes (IC 95%: 59-74). La mediana de tiempo desde la fecha en que se determinó por primera vez la independencia transfusional (es decir, el último día del período de 56 días sin transfusión) hasta la fecha en que se recibió una transfusión adicional después del período de 56 días sin transfusión entre los 99 pacientes que respondieron al tratamiento fue 44 semanas (rango: 0 a > 67 semanas). El 90% de los pacientes lograron el beneficio transfusional al completar 3 meses en el estudio.

Las tasas de independencia transfusional no se vieron afectadas por la edad o el sexo.

En 118 (79,7%) de los 148 pacientes se redujo o interrumpió al menos una vez la dosis de Lenalidomida debido a una reacción adversa, la mediana del tiempo hasta la primera reducción o interrupción de la dosis fue 21 días (media: 35,1 días; rango: 2-253 días), y la duración media de la primera interrupción de dosis fue 21 días (media: 28,5 días; rango: 2-265 días).

Fue necesaría una segunda reducción o interrupción de la dosis debido a reacciones adversas en 50 (33,8%) de los 148 pacientes. El intervalo medio entre la primera y la segunda reducción o interrupción de la dosis fue 51 días (media: 26 días; rango: 2-148 días).

Linfoma de Células del Manto

LIntoma de Celulas del Manto
Se evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida en pacientes con LCM en un estudio Fase II, multicéntrico, aleatorizado
y abierto frente a un solo medicamento a elección del investigador en pacientes que habían recaído o eran refractarios
a bortezomib o un régimen con bortezomib-(Estudio 6). Los pacientes debían tener enfermedad refractaria documentada
(ninguna respuesta parcial o mejor durante el tratamiento con bortezomib o un régimen que contenga bortezomib), o
enfermedad recidivante (definida como progresión dentro de un año después del tratamiento con bortezomib o un régimen
que contenga bortezomib). Al momento del enrolamiento, los pacientes debían tener RAN ≥ 1500/mm³, recuentos de
plaquetas ≥ 60.000 mm³, AST o ALT sérica ≤ 3 x LSN a menos que hubiera evidencia documentada de lesión hepática por nfoma, bilirrubina total sérica ≤ 1,5 x LSN, excepto en casos de sindrome de Gilbert o compromiso hepático docu or linfoma, y Clcr ≥ 30 ml/min. rojentes de al menos 18 años con I CM histológicamente documentado y con enfermedad medible mediante

En los pacientes con Clcr ≥ 60 ml/min, se administró Lenalidomida a una dosis de 25 mg por vía oral, una vez al día durante los primeros 21 días (día 1 a 21) de ciclos repetidos de 28 días hasta presentar progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del estudio. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 30 ml/min y < 60 ml/min) recibleron una dosis inicial de Lenalidomida menor, 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema. Las características demográficas basales fueron comparables entre el grupo de Lenalidomida y el control. La mediana de edad fue 67 años (43-83), 81% eran hombres, 96% caucásicos y la proporción hombre/mujer comparable. La **Tabla 7** resume las características basales relacionadas con la enfermedad y la terapia previa en el estudio de LCM.

	N=134
Escala ECOG <sup>a</sup> , n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (< 1)
Etapa avanzada de LCM, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
Puntaje MIPI alto o intermedio <sup>b</sup> , n (%)	90 (67)
Carga tumoral alta <sup>c</sup> , n (%)	77 (57)
Enfermedad voluminosa <sup>d</sup> , n (%)	44 (33)
Enfermedad extraganglionar, n (%)	101 (75)
Número de terapias previas n (%)	
Mediana (rango)	4 (2-10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
Número de pacientes que recibieron terapia previa	
conteniendo, n (%):	
Antraciclinas/mitoxantrona	133 (99)
Ciclofosfamida	133 (99)
Rituximab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)
Refractario a Bortezomib previo, n (%)	81 (60)
Refractario a la última terapia previa, n (%)	74 (55)
Trasplante autólogo previo de médula ósea o células madre, n (%)	39 (29)

La alta carga tumoral es definida como al menos una lesión ≥5 cm de diámetro o 3 lesiones ≥ 3 cm de diámetro. La enfermedad voluminosa es definida como al menos una lesión ≥ 7 cm de mayor diámetro.

os criterios de valoración de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR). La respuesta os criterios de valoración de elicacia tuerón la tasta de respuesta global () Ho.) y la duración de la respuesta (LPI). La respuesta le determinada en base a la revisión de las exploraciones radiográficas por CIMD según la versión modificada de los criterios e respuesta del grupo internacional sobre el linfoma (Cheson, 1999). La DR fue definida como el tiempo desde la respuesta icial (al menos respuesta parcial [RP]) hasta progresión documentada de la enfermedad. Los resultados de eficacia del studio de LCM se basaron en todos los pacientes evaluables que recibieron al menos una dosis de Lenalidomida y se resentan en la **Tabla 8**. El tiempo medio de respuesta fue 2,2 meses (rango: 1,8-13 meses).

# Tabla 8: Resultados de respuesta eficacia en el estudio en LCM

Análisis de respuesta (n=133)	N (%)	IC 95%
Tasa de respuesta global (TRG) (RC+ RCn + RC) Respuesta completa (CR + CRn) CR CRn Respuesta parcial (RP)	34 (26) 9 (7) 1 (1) 8 (6) 25 (19)	(18,4- 33,9) (3,1- 12,5)
Duración de la respuesta (meses)	Mediana	IC 95%
Duración de la respuesta global (RC + RCn + RP) (n=34)	16,6	(7,7-26,7)

Se evaluó la eficacia de Lenalidomida en combinación con rituximab en pacientes con LF y LZM recidivantes o refractarios

El Estudio 7 fue doble ciego, multicéntrico, en el cual los pacientes (n=358) fueron aleatorizados 1:1 para recibir Lenalidomida

terapia sistémica previa, refractarios o con recaídas, no refractarios a rituximab, con al menos una lesión nodal o extranoda

nedible mediante TC o resonancia magnética (RM) y con una funcionalidad adecuada de la médula ósea, hígado y riñone

rituximab o rituximab + placebo. Incluyó pacientes con diagnóstico de LF grado 1, 2 o 3 a que habían recibido al menos una

La aleatorización se realizó por LF frente a LZM, terapia previa con rituximab y tiempo transcurrido desde otra terapia. Los pacientes recibieron 20 mg de Lenalidomida al día por vía oral durante los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos o hasta toxicidad inaceptable. La dosis de rituximab fue 375 mg/m² semanal en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y en el día 1 de los ciclos 2 a 5. Todos los cálculos de dosis para rituximab se basaron en el área de superficie corporal del paciente (ASC), utilizando el peso real del paciente. Se permitieron ajustes de la dosis de Lenalidomida dependiendo de os resultados clínicos y analíticos. Un paciente con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 30 a < 60 ml/min) recibió una dosis inicial de Lenalidomida de 10 mg al día, siguiendo el mismo esquema. Después de 2 ciclos, la dosis de Lenalidomida se podía aumentar a 15 mg una vez al día en los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días si el paciente toleraba el medicamento. El Estudio 8 fue abierto, multicéntrico, en el cual los pacientes (n=232) con LF, LZM o LCM recidivante o refractario recibieron 12 ciclos de inducción de Lenalidomida y rituximab. El estudio incluyó pacientes con diagnóstico de LF grado 1, 2, 3a, 3b incluido transformado), LZM o LCM etapas I a IV que recibieron terapia previa, refractarios o con recaída después del últi tratamiento, con al ménos una lesión nodal o extranodal medible por TC o RM, y con una funcionalidad adecuada de la médula ósea, hígado y riñones. También se incluyeron pacientes refractarios a rituximab. a información de los pacientes que recibieron al menos una dosis de terapia inicial en los primeros 12 ciclos de inducción =222) fue incluida en la evaluación de la eficacia de Lenalidomida/rituximab en pacientes con LF y LZM recidivante o refractario. Los pacientes recibieron 20 mg de Lenalidomida al día por vía oral en los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 12 ciclos o hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o retiro del estudio. La dosis de rituximab fue 375 mg/m² semanalmente en el ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y en el día 1 de los ciclos 3, 5, 7, 9 y 11 hasta 12 ciclos de terapia. Todos los cálculos de dosis de rituximab se basaron en la ASC del paciente y el peso real. Se permitieron ajustes

Las características demográficas basales y las relacionadas con la enfermedad en los Estudios 7 y 8 se muestran en la Tabla 9.

de dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

### Tabla 9: Características demográficas basales y las relacionadas con la enfermedad en pacientes con LF y LZM en los Estudios 7 y 8

	Estu	dio 7	Estudio 8
Parámetro	Lenalidomida + rituximab (n=178)	Rituximab + Placebo (grupo control) (n=180)	Lenalidomida + rituximab (n=222)
Edad (años)			
Mediana (máx., mín.)	64 (26, 86)	62 (35, 88)	65 (35, 91)
Distribución por edad, n (%)			
< 65 años	96 (54)	107 (59)	103 (46)
≥ 65 años	82 (46)	73 (41)	119 (54)
Sexo, n (%)	75 (40)	07 (5.1)	400 (55)
Hombre Mujeres	75 (42) 103 (58)	97 (54)	122 (55)
Mujeres Raza	103 (36)	83 (46)	100 (45)
Raza Blanca	118 (66)	115 (64)	206 (93)
Otras	54 (30)	64 (36)	14 (6)
No recopilada o informada	6 (3)	1 (0,6)	2 (1)
Área de superficie corporal (ASC, m²)	5 (5)	. (0,0)	- (1)
Mediana (máx., mín.)	1,8 (1,4, 3,1)	1,8 (1,3, 2,7)	2 (1,3, 2,6)
Enfermedad	1,0 (1,1,0,1)	1,0 (1,0, =,1)	_ (.,=, =,=,
LF	147 (83)	148 (82)	177 (80)
LZM	31 (17)	32 (18)	45 (20)
Subtipo de LZM al momento del diagnóstico (investigador), n (%)	` ′	` /	` /
MALT			
Nodal	14 (45)	16 (50)	10 (22)
Esplénico	8 (26)	10 (31)	25 (56)
·	9 (29)	6 (19)	10 (22)
Etapa de LF al momento del diagnóstico (investigador), n (%)			
LF grado 1-2			
LF grado 3a	125 (85)	123 (83)	149 (84)
	22 (15)	25 (17)	28 (16)
Puntuación FLIPI al inicio (calculada), n (%)			No recopilada
Riesgo bajo (0,1)			
Riesgo intermedio (2)	52 (29)	67 (37)	
Riesgo alto (≥3)	55 (31)	58 (32)	
Ausente	69 (39)	54 (30)	
5000 1 1 1 100	2 (1)	1 (0,6)	
ECOG al momento basal, n (%) 0	116 (65)	100 (71)	100 (46)
1	116 (65) 60 (34)	128 (71)	102 (46) 113 (51)
2	2 (1)	50 (28) 2 (1)	7 (3)
Carga <sup>a</sup> tumoral alta al momento basal, n (%)	- (1)	- (1)	, (0)
Si			
No	97 (54)	86 (48)	148 (67)
	81 (46)	94 (52)	74 (33)
Número de terapias sistémicas previas	,	(/	(/
1			
1 >1	102 (57)	97 (54)	94 (42) <sup>b</sup>

Definido por los criterios GELF

En el Estudio 7, el CIMD estableció la eficacia en la población por intención de tratar (ITT) basada en la SLP utilizando los criterios modificados de respuesta 2007 del Grupo de Trabajo Internacional. Los resultados de eficacia se resumen en la

Parámetro	Lenalidomida + rituximab (n=178)	Rituximab + placebo (n=180)	
SLP			
Pacientes con evento, n (%)	68 (38,2)	115 (63,9)	
Muerte	6 (8,8)	2 (1,7)	
Progresión de enfermedad	62 (91,2)	113 (98,3)	
SLP, mediana <sup>a</sup> (IC 95%) (meses)	39,4 (22,9- NE)	14,1 (11,4-16,7)	
HR <sup>b</sup> (IC 95%)	0,46 (0,34- 0,62)		
valor p <sup>c</sup>	< 0,0001		
Respuesta objetiva (RC + RP), n (%) (IC 95%)d	138 (77,5) (70,7-83,4)	96 (53,3) (45,8- 60,8)	

• estimación mediante análisis de Kaplan-Meier.
• La razón de riesgo y su IC se estimaton a partir del modelo de riesgo proporcional de Cox que se ajusta para la estratificación 3: terapia previa con rituximab (si, no), tiempo transcurrido desde la última terapia (< 2, > 2 años) e histología de la enfermedad (LF, LZM).
• valor p de la prueba de log-rank estratificada por 3 factores mencionados anteriormente: terapia previa con rituximab (si, no), tiempo transcurrido desde la última terapia (< 2, > 2 años) e histología de la enfermedad (LF, LZM).

# Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de SLP basada en IRC (población ITT) entre los grupos del Estudio 7 | H1 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H2 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05\% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05\% C) [4] + 0.86 (034, 085) | H3 (05\% C) [4]

a =Los factores de estratificación incluyeron: terapia previa con rituximab (si/no), tiempo transcurrido desde la última terapia (<2 años,>2 años) e histología de la enfermedad (LF o LZM). CI =intervalo de confianza; HR =Hazard ratio; KM =Kaplan-Meier; SLP= sobrevida libre

En el Estudio 7, la respuesta objetiva según evaluación del CIMD para pacientes con LF fue 80% (118/147) (IC 95%: 73-86) en el grupo de Lenalidomida + rituximab en comparación con 55% (82/148) (IC 95%: 47-64) en el grupo de control. n el Estudio 8, la respuesta global según evaluación del investigador fue 59% (104/177) (IC 95%: 51-66) para pacier F. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta con una mediana de tiempo de seguimiento de 7,9 meses (IC

Linfoma de zona marginal
En el Estudio 7, la respuesta objetiva según evaluación del CIMD para pacientes con LZM fue 65% (20/31) (IC 95%: 45-81) el grupo de Lenalidomida + rituximab en comparación con 44% (14/32) (IC95%: 26- 62) en el grupo de control. n el Estudio 8, la respuesta global según evaluación del investigador fue 51% (23/45) (IC 95%: 36-66) para pacientes con LZM. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta con una mediana de tiempo de seguimiento de 11,5 meses (IC 95%: 8,0-18,9).

# **FARMACOCINÉTICA**

Lenalidomida, en voluntarios sanos, es rápidamente absorbida luego de la administración oral en condiciones de ayuno, ılcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Después le dosis únicas y múltiples de Lenalidomida en pacientes con MM o SMD, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron entre 0.5 y 6 horas después de la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la  $C_{\mathrm{max}}$  y el área bajo la curva de concentración vs tiempo (AUC) aumenta proporcionalmente con los aumentos de dosis. Las dosis múltiples no ausan marcada acumulación de la droga a administración de una dosis única de 25 mg de Lenalidomida con una comida rica en grasas y en calorías en individuo: sanos reduce el grado de absorción, con una disminución de aproximadamente el 20% en el AUC y del 50% en la C<sub>max</sub> En los estudios principales de MM y SMD en donde se estableció la eficacia y seguridad de Lenalidomida, el medicamento se dministró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por lo tanto, Lenalidomida puede administrarse con o sin alimento Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de Lenalidomida es similar entre los

unión *in vitro* a proteínas plasmáticas de (¹⁴C)-Lenalidomida es baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con MM y del 29% en individuos sanos. mida está presente en el semen humano (< 0,01% de la dosis) luego de la administración de 25 mg/día.

### enalidomida sufre un metabolismo limitado. El componente circulante predominante en humanos es Lenalidomida. alterada. Los dos metabolitos identificados, 5-hidroxilenalidomida y N-acetil-lenalidomida constituyen cada uno menos del 5% de los niveles en circulación. La mayor parte de Lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al *clearanc*e total en pacientes

on función renal normal fue del 90%, con un 4% de Lenalidomida eliminada en heces El metabolismo de Lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxilenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El clearance renal de Lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, se excreta activamente al menos A las dosis de 5 a 25 mg/día, la vida media de Lenalidomida es de 3 horas en individuos sanos y de 3 a 5 horas en pacientes Interacciones medicamentosas Dexametasona

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 una vez al día). *Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)* In vitro, Lenalidomida es un sustrato de la glicoproteína P (Gp-P), pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P quinidina (600 mg, 2 veces al día) o del inhibidor/ sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética nitante de Lenalidomida no altera la farmacocinética de tems

os estudios *in vitro* demostraron que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), os trasportadores 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), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y los ransportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 u OCT2 n humanos. Lenalidomida no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas CYP450 (p.ej., sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A). Además, Lenalidomida no inhibe la glucuronidación de la bilirrubina en microsomas epáticos humanos con UGT1A1 genotipificado como UGT1A1\*1/\*1, UGT1A1\*1/\*28 y UGT1A1\*28/\*28. Pacientes con insuficiencia renal Se estudió la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas. En

este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el Clcr en orina medido a lo largo de 24 horas y el Clcr estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Se le administró una dosis única de Lenalidomida 25 mg a 8 pacientes c insuficiencia renal leve (Clcr: 50 a 79 ml/min calculado con Cockcroft-Gault). 9 con insuficiencia renal moderada (Clcr: 30 a 49 nl/min), 4 con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min) y 6 con enfermedad renal en etapa terminal que requerían diális y a 3 individuos sanos de edad similar con función renal normal (Clcr > 80 ml/min). Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el *clearance* total de Lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en in aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada, 4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y 5 veces en pacientes con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de individuos con una función renal normal y con insuficiencia renal leve. La semivida de Lenalidomida umentó desde aproximadamente 3,5 horas en los individuos con un Clcr > 50 ml/min a más de 9 horas en los individuos coi disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral deLenalidomid La C<sub>máx</sub> fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 normas se eliminó aproximadamente el 30% del medicamento del organismo. Se recomienda el ajuste de la dosis inicial de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal según el valor de Cicr (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Pacientes con insuficiencia hepática Los análisis farmacocinéticos poblacionales incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total > 1 a 1,5 x LSN o AST >LSN y muestran que la insuficiencia hepática leve no afecta el *clearance* de Lenalidomida (exposición en plasma). No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes menores de 18 años. Los análisis farmacocinéticos poblacionales muestran que la edad (39 a 85 años), el peso corporal (33-135 kg), el género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen un efecto clínicamente relevante en el *clearance* de nida en pacientes adultos. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN El tratamiento con **LUNADIN**® debe ser supervisado por un médico con experiencia en Oncohematología. Mieloma Múltiple

### Mantenimiento con LUNADIN® en pacientes que se han sometido a un TACM El mantenimiento con *LUNADIN*® se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el TACM en pacientes sin evidencia de progresión. *LUNADIN*® no se debe iniciar si el RAN es < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o el recuento de plaquetas Dosis recomendada

a dosis inicial recomendada de *LUNADIN*® es de 10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tras 3 ciclos de mantenimiento con *LUNADIN*®, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera bien. A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomenu otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con LUNADIN

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a < 30000/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ®, realizar semanalmente u hemograma completo.
Vuelven a ≥ 30000/mm³	Reanudar el tratamiento con <b>LUNADIN</b> <sup>®</sup> al siguiente nivel de dosis m bajo una vez al día, de forma continuada en los días 1-28 de cicli repetidos de 28 días.
Si a la dosis de 5 mg una vez al día,	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN®. No administrar dosis inferior
Con cada disminución posterior por debajo de 30000/mm³	a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
	Reanudar el tratamiento con 5 mg de LUNADIN® una vez al día duran
Vuelven a ≥ 30000/mm³	los días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No administrar dosis inferiores a 5 n al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

# uelven a ≥

Cuarido los rieutrolilos	Paula recomendada
Disminuyen a < 500/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN®, realizar semanalmente
	un hemograma completo.
Vuelven a ≥ 500/mm <sup>3</sup>	Reanudar el tratamiento con LUNADIN® al siguiente-nivel de dosis
	más bajo una vez al día, de forma continuada en los días 1-28 de
	ciclos repetidos de 28 días.
Con cada disminución posterior a < 500/mm <sup>3</sup>	Interrumpir el tratamiento con LUNADIN®. No administrar dosis
	inferiores a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Vuelven a ≥ 500/mm³	Reanudar el tratamiento con 5 mg de LUNADIN® una vez al día
	durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No administrar dosis
	inferiores a 5 mg al día durante los días 1 a 21 del ciclo de 28 días

LUNADIN® en terapia combinada
La dosis inicial recomendada de LUNADIN® es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis inicial de dexametasona se puede reducir en pacientes > 75 años. El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Los pacientes que no son candidatos para TACM deben continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En los pacientes que son candidatos a TACM, la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los 4 ciclos de una terapia que contiene LUNADIN®.
A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas para controlar la neutropenia o

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Disminuyen a < 30000/mm³ Vuelven a ≥ 30000/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ®, realizar semanalmente un hemograma completo. Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® a la dosis siguiente más baja.
Con cada disminución posterior a < 30000/mm³ Vuelven a ≥ 30000/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® a la dosis siguiente más baja. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.
Neutropenia e	
Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Disminuyen a < 1000/mm³  Vuelven a ≥ 1000/mm³ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ®, realizar semanalmente un hemograma completo. Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 25 mg o la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 1000 / mm^3$ y se observan otras toxicidades	Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® a la dosis siguiente más baja. No administrar dosis inferiores a 2,5 mg una vez al día.
Con cada disminución posterior a < 1000/mm³ Vuelven a > 1000/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® a la dosis siguiente más

Síndromes mielodisplásicos (SMD) l tratamiento con *LUNADIN*® no debe iniciarse si el RAN es < 500/mm³ y/o el recuento de plaquetas es < 25000/mm³ Dosis recomendada a dosis inicial recomendada es de 10 mg de **LUNADIN®**, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos le 28 días.

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

El tratamiento debe commutar nasta progresión de la entermedad o toxicuad inaceptació.

El tratamiento continúa o se modifica dependiendo de los resultados clínicos y analíticos.

Los pacientes que reciban una dosis inicial de 10 mg y que presenten trombocitopenia deben ajustar su dosis de la siguiente

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Si el nivel basal es ≥ 100000/mm³	
Disminuyen a $< 50000/mm^3$ Vuelven a $\geq 50000/mm^3$	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 5 mg al día
Si el nivel basal es <100000/mm <sup>3</sup>	
Disminuyen al 50% del valor basal Si el valor basal es $\geq$ 60000/mm³ y vuelven a $\geq$ 50000/mm³ Si el valor basal es $\geq$ 60000/mm³ y vuelven a $\geq$ 30000/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 5 mg al día Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 5 mg al día
i se desarrolla trombocitopenia <b>después</b> de las 4 semanas sig	uientes al inicio del tratamiento con 10 mg al día:
Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 30000 / mm^3$ o $< 50000 / mm^3$ con transfusión de plaquetas	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ®
Vuelven a ≥ 30000/mm³ (sin falla hemostática)	Reanudar el tratamiento con <b>LUNADIN</b> ® 5 mg al día

Los pacientes que presenten trombocitopenia con 5 mg al día deben ajustar su dosis de la siguiente manera: Si se desarrolla trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg al día: Cuando las plaquetas Pauta recomendada

Disminuyen a < 30000/mm³ o < 50000/mm³ con transfusión Interrumpir el tratamiento con *LUNADIN*\* 

 Vuelven a ≥ 30000/mm³ (sin falla hemostática)
 Reanudar el tratamiento con LUNADIN® 2,5 mg al día

 Los pacientes que reciban una dosis inicial de 10 mg y que presenten neutropenia deben ajustar su dosis de la siguiente

Si el RAN basal es ≥ 1000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a < 750/mm³ Vuelven a ≥ 1000/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 5 mg al día
Si el RAN basal es < 1000/mm³	
Disminuyen a $< 500/\text{mm}^3$ Vuelven a $\geq 500/\text{mm}^3$	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 5 mg al día
Si se desarrolla neutropenia <b>después</b> de las 4 semanas siguie	entes al inicio del tratamiento con 10 mg al día:
Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a < 500/mm³ durante al menos 7 días o disminuyen a < 5000/mm³ con fiebre asociada (≥ 38,5°C) Vuelven a ≥ 500/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ®  Reanudar el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® 5 mg al día
	con ajustar su docis de la signiente manera:
Los pacientes que presenten neutropenia con 5 mg al día de Si se desarrolla neutropenia durante el tratamiento con 5 mg	

isminuyen a < 500/mm³ con fiebre asociada (≥ 38,5°C) anudar el tratamiento con *LUNADIN*® 2,5 mg al día Linfoma de Células del Manto (LCM) dosis inicial recomendada es de 25 mg de LUNADIN®, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento continúa, se modifica o se suspende dependiendo de los resultados clínicos y analíticos. A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas para controlar la neutropenia o

trombocitopenia grado 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con *LUNADIN*® Interrumpir el tratamiento con LUNADIN® y realizar un inuyen a < 50000/mr hemograma completo al menos cada 7 días uelven a ≥ 50000/mm<sup>3</sup> Reanudar el tratamiento con *LUNADIN*® a 5 mg menos c a dosis previa. No administrar el tratamiento por debajo

nuyen a < 1000/mm³ durante al menos 7 días o Interrumpir el tratamiento con *LUNADIN*® y realizar ur sminuyen a < 1000/mm³ con fiebre asociada (temperatura | hemograma completo al menos cada 7 días corporal ≥ 38,5°C) o disminuyen a < 500/mm³ Reanudar el tratamiento con *LUNADIN*® a 5 mg menos qu

# Linfoma Folicular (LF) o Linfoma de Zona Marginal (LZM)

-nendada es de 20 mg de *LUNADIN*®, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos n con rituximab (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA para la posolo pecífica de rituximab en el Estudio 7). Para ajustes de dosis debido a toxicidad con rituximab, consulte el prospecto de A continuación, se detallan los ajustes de dosis recomendados por toxicidades hematológicas para controlar la neutropenia o trombocitopenía grado 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere relacionada con LUNADIN

Cuarido las piaquetas	T data recomendada		
Disminuyen a < 50000/mm³ Vuelven a ≥ 50000/mm³	Interrumpir el tratamiento con <i>LUNADIN</i> ® y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días Si la dosis inicial fue de 20 mg al día, reanudar <i>LUNADIN</i> ® a : mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiente por debajo de 5 mg al día. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar <i>LUNADIN</i> ® a : mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiente por debajo de 2,5 mg al día.		
Neutropenia			
Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada		
Disminuyen a < 1000/mm³ durante al menos 7 días o disminuyen a < 1000/mm³ con fiebre asociada (temperatura corporal ≥ 38,5°C) o disminuyen a < 500/mm³			
Vuelven a ≥ 1000/mm³	Si la dosis inicial fue de 20 mg al día, reanudar <i>LUNADIN</i> ® a 5 mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiento por debajo de 5 mg al día.  Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar <i>LUNADIN</i> ® a 5 mg menos que la dosis anterior. No administrar el tratamiento por debajo de 2.5 mg al día.		

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

Modificaciones de dosis para reacciones adversas no hematológicas

Todas las indicaciones
En caso de otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren asociadas a *LUNADIN*™, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar únicamente al siguiente nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad haya remitido a grado ≤ 2 en función del criterio médico.

criterio medico.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con LUNADIN® en caso de exantema cutáneo grado 2 o 3.

Se debe suspender el tratamiento con LUNADIN® en caso de angioedema, anafilaxia exantema grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, ampollas o cualquier otra reacción dermatológica grave o si es esopecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrolisis epidermica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y sintomas sistémicos (DRESS), y no se debe reanudar.

Población pediátrica enalidomida no se debe utilizar en niños y adolescentes desde el nacimiento hasta menos de 18 años. **Población de edad avanzada**Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se

debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorear la función rela función renal, se leiloma Múltiple de diagnóstico reciente: pacientes que no son candidatos para trasplante Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con MM de diagnóstico reciente de ≥ 75 años (ver **ADVERTENCIAS**). En los pacientes > 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días.

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes > 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con melfalán

y prednisona. En los pacientes con MM de nuevo diagnóstico ≥ 75 años tratados con Lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

El tratamiento combinado con Lenalidomida se toleró peor en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico > 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes < 75 años. Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo
 El porcentaje de pacientes con MM ≥ 65 años no fue significativamente diferente entre los grupos de Lenalidomida.

dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor

 Síndromes mielodisplásicos
 En el caso de los pacientes con SMD tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los individuos de 65 años y los de menor edad. y elicacia entre los individos de o o ancia y los de miello etado.

Linforma de células del manto

En el caso de los pacientes con LCM tratados con Lenalidomida, no se observó ninguna diferencia global en cuanto a la seguridad y eficacia entre los ≥ 65 años en comparación con los menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal en estadios más avanzados pueden tolerar peor el tratamiento (ver PRECAUCIONES). Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y monitorear la función recal

En pacientes con insuficiencia renal leve y MM, SMD o LCM no es necesario realizar ajustes de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes (Tabla 11) de la dosis al inicio y durante el tratamiento.

No hay experiencia en ensayos clínicos Fase III con IRT (CLcr < 30 ml/min, que requiere diálisis).

### Tabla 11. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

типпріє (тегаріа сотполівов)	
ón renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
ciencia renal moderada CLcr < 60 ml/min)	10 mg una vez al día¹
ciencia renal grave < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
ciencia renal terminal < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe ser administrada tras la diálisis.

١	(OLCI < 30 Mi/Min, requiere dialisis)		debe sei administrada tras la dialisis.
	<sup>1</sup> La dosis puede aumentar a 15 mg una vez al día Síndromes Mielodisplásicos y terapia de mantenin		aciente no responde al tratamiento y lo tolera bien. n MM
	Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis	
	Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día
	Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día
	Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)		2,5 mg una vez al día. En los días de diálisis, l dosis debe ser administrada tras la diálisis.

Linfoma de Células del Manto Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días) Función renal (CLcr) Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 60 ml/min) 10 mg una vez al día 15 mg en días alternos 5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis. (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)

Linfoma Folicular y Linfoma de Zona Marginal (terapia combinada Función renal (CLcr) Ajustes de la dosis Insuficiencia renal moderada (30 ≤ CLcr < 60 ml/min) 10 mg una vez al día1 Insuficiencia renal grave 5 mg una vez al día (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisi

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

Pacientes con insuficiencia hepática

5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosi:

debe ser administrada tras la diálisis.

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

Las cápsulas de *LUNADIN*® deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no se deben abrir, romper ni masticar. Las cápsulas se deben tomar enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. En caso de olvidar tomar la dosis, si han transcurrido menos de 12 horas, tomarla inmediatamente. Si han transcurrido más de 12 horas, no debe tomarla y debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

### CONTRAINDICACIONES didomida está contraindicada en los siguientes casos:

La dosis puede aumentar a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente tolera bien

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción L'entantique de l'accident de la conocide en humanos, que causa defectos congénitos de nacidiminato de se que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento. Se observaron anomalias en las extremidades de las crias de monas que recibieron Lenalidomida durante el embarazo. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno

en numanos.

Mujeres en edad fértil, si no cumplen con el Programa de Prevención de Embarazo.

Hipersensibilidad a la sustancia activa (p. ej., angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) o a cualquiera de los excipientes.

# **ADVERTENCIAS**

(CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)

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 sustancia teratogénica 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 mujeres en edad reproductiva deben ser advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Lenalidomida. Se deno 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. En caso de embarazo durante el tratamiento, se deberá discontinuar la droga inmediatamente.

Advertencia sobre el embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acciór
teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida de
niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida (ver PRECAUCIONES)
Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno en humanos.
Toxicidad hematológica (neutropenia)

Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogeno en humanos.

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

Lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas. El 80% de los pacientes con SMD con deleción del 5q requirieror 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 grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio. Los pacientes en tratamiento de SMD con deleción del 5q deben realizarse hemogramas completos semanales 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

ADMINISTRACION)
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 MM tratados con Lenalidomida y dexametasona. Se aconseja que los pacientes y médicos estén atentos a los signos y sintomas de tromboembolia. Se debe indicar a los pacientes que busquen asistencia médica inmediata a j presentan sintomas como falta de aire, dolor de pecho, o hinchazón de brazos o piernas. La decisión de adoptar medidas profilácticas debe tomarse 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 o comunicarse con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al 0800-333-1234. Todas las mujeres deberán seguir el Programa de Prevención de Embarazo, a menos que haya evidencia confiable de que la

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

Criterios para definir a las mujeres sin capacidad de gestar Una paciente mujer o una pareja femenina de un paciente varón se considera que tiene el potencial de gestar, a menos que cumplan al menos uno de los siguientes criteri

Para mujeres con capacidad de gestar, Lenalidomida está contraindicada a menos que cumpla todas las siguientes

Edad > 50 años y amenorrea fisiológica por más de 1 año.\* Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por un especialista en ginecología. Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas. Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.
 (\*La amenorrea causada por terapia contra el cáncer o durante la lactancia no descarta posibilidad de gestación).

Entiende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, 4 semanas antes, durante, 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 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. Comprende la necesidad y acepta realizar las pruebas de embarazo cada cuatro semanas, 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 gestac

nivel de comprensión adecuado. La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente. Para los pacientes masculinos, los datos farmacocinéticos han demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles bajos durante el tratamiento e indetectable 3 días después de interrumpir la rotoga en individuos sanos (ver FARMACOCINETICA). Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones con tiempo de eliminación prolongada como aquellos con insuficiencia renal, todos los pacientes masculinos que reciben Lenalidomida deben cumplir

La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un

omprender el riesgo teratogénico esperado relacionado con actividad sexual con una muier embarazada o en edad férti Entender la necesidad del uso de preservativo a lo largo del tratamiento, durante la interrupción de la dosis y por 4 emanas después de la discontinuación si mantienen actividad sexual con una mujer embarazada o en edad fértil que no

utilice un anticonceptivo eficaz, incluso cuando el varón se haya sometido a una vasectomía. Comprender que si su pareja queda embarazada mientras él toma Lenalidomida o poco después de haber dejado de tomarla, debe informar inmediatamente a su médico y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista c n experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore. No deben donar semen.

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces diferentes, incluyendo al menos uno tamente eficaz, desde 4 semanas antes, durante y hasta 4 semanas después de la terapia con Lenalidomida, incluse en caso de interrupción de dosis, a menos que se comprometan a la abstrancia absolut y continúa confirmada en base mensual. Si no dispone de métodos anticonceptivos eficaces, la paciente deberá remitirse a un medico adecuadamente entrenado paseoramiento 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:

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 nálisis de semen negativos. Pildoras inhibidoras de la ovulación conteniendo sólo progestágenos (es decir, desogestrel), inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales Otros métodos anticonceptivos eficaces incluven uso de preservativo, diafragma o capuchón cervical

a anticoncepción confiable está indicada incluso cuando existen antecedentes de infertilidad, a menos que se deba a una Debido al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con MM que reciben Lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con MM, SMD y con LCM que tomat Lenalidomida en monoterapia, no se recomiendan las pildoras anticonceptivas orales combinadas (ver *PRECAUCIONES - Interacciones*). Si una paciente está utilizando actualmente anticoncepción oral combinada, 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 tratamiento simultáneo con dexametasona (ver PRECAUCIONES - Interacciones). os 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 is 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

Pruebas de embarazo En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUl/ ml bajo supervisión médica. 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 prescripci Antes de iniciar el tratamiento: Deben efectuarse dos pruebas de embarazo. La primera prueba se debe realizar dentro de los 10 a 14 días y la segunda dentro de las 24 horas previas a la prescripción del tratamiento, siempre que la paciente haya esta sando 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 semanalmente durante el primer mes, luego cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2

semanas en mujeres con ciclos irregulares, y 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 deb efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento. En caso de que la paciente no tenga un período menstrual, o si presenta alguna anormalidad en la prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, deberá realizarse una En caso de embarazo, se debe discontinuar el tratamiento de inmediato, informar a Laboratorio TUTEUR y a la ANMAT, y derivar al paciente a un especialista en toxicidad reproductiva. Instrucción a pacientes

instrucción a pacientes
El médico deberá brindar información completa sobre el riesgo teratogénico esperado y las medidas de prevención de embarazo estrictas que se especifica en el Programa de Prevención de Embarazo, a las mujeres con capacidad de gestar y, Infarto de miocardio Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con Lenalidomida y dexametasona. Los

pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben omar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e

Toxicidad hematológica: Neutropenia y trombocitopenia as principales toxicidades limitantes de la dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y sintomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en aquellos tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan inducir hemorragia (ver REACCIONES ADVERSAS, Trastornos hemorrágicos). Se debe monitorear a los pacientes con neutropenia en busca de

administración concomitante de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución En pacientes que toman Lenalidomida en combinación con dexametasona o como terapia de mantenimiento para MM se debe realizar un hemograma cada 7 dias durante los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días a partir de entonces. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis. En los estudios de terapia de mantenimiento para MM, se informó neutropenia grado 3 o 4 en 59% de los pacientes tratados con Lenalidomida y trombocitopenia grado 3 o 4 en 38% de los pacientes tratados con Lenalidomida

lunadin propecto-7-7-20.indd 1 7/7/2020 10:48:28 a. m. 2 semanas durante los ciclos 2-4, y mensualmente a partir de entonces. Los pacientes pueden requerir interrupción y/o reducción de dosis. En el estudio de LCM, se notificó neutropenia grado 3 o 4 en 43% de los pacientes; y trombocitopenia grado 3 o 4 en 28%. grado 3 0 4 en 26%. En pacientes que toman Lenalidomida para LF o LZM se debe realizar un hemograma semanal durante las primeras 3 En pacientes que toma L'amandament para de Cette realizar on renorgianta sentanar d'uname las primeras semanas del ciclo 1, cada 2 semanas d'urante los ciclos 2-4, y mensualmente a partir de entonces. Los pacientes pueden requeir interrupción y/o reducción de la dosis. En los estudios 7 y 8, se notificó neutropenia grado 3 o 4 en 50% y 33%, respectivamente, de pacientes en los grupos Lenalidomida/ritumab. Se notificó tromboctipenia grado 3 o 4 en 2% y 8%, spectivamente, de pacientes en los grupos Lenalidomida/rituximab.

Tromboembolismo venoso y arterial Los eventos tromboembólicos venosos (TVP y EP) y arteriales (infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) aumentan en los pacientes tratados con Lenalidornida.

En los pacientes con MM, la combinación de Lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venosos (TVP y EP) y se observó en menor medida con Lenalidomida en combinación con melfalán y Se produjo un riesgo significativamente mayor de TVP (7,4%) y de EP (3,7%) en pacientes con MM después de al menos una

rapia previa tratados con Lenalidomida y dexametasona en comparación con los del grupo placebo y dexametasona (3.1% y 0,9% en estudios clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes.

En el estudio de MMDR en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se reportó a la TVP como una reacción adversa seria en los grupos Ld, Ld18 y MPT (3,6%, 2,0% y 1,7%, respectivamente). La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre los grupos Ld, Ld18 y MPT (3,8%, 2,8% y 3,7%, respectivamente). En pacientes con MM, SMD y con LCM, el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente TVP y EP) que en los pacientes con MM tratados con Lenalidomida en terapia combinada (ver PRECAUCIONES Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS). combinada (ver PHECAUCIONES Interacción con otros medicamentos y REACCIONES ADVERSAS).

El infarto de miocardio (1,7%) y el accidente cerebrovascular (ACV) (2,3%) aumentan en pacientes con MM después de al menos una terapia previa con Lenalidomida y dexametasona en comparación con los pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en estudios clínicos. En el estudio de MMRD, el infarto de miocardio (incluido el agudo) se informó como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%) en los grupos Ld, Ld18 y MPT, respe

Por lo tanto. los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquism hipertensión arterial e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con MM tratados con Lenalidomida y dexametasona, se deben emplear con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan falta de aire, dolor torácico, o edema de las extremid

frecuencia de las reacciones adversas serias de ACV fueron similares entre los grupos Ld, Ld18 y MPT (0,8%, 0,6% y 0,6%,

sobre todo si el edema es asimétrico. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas e deberá tomar después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente. En estudios clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, se produjeron eventos trombóticos globales del 21,5% (trombosis y eventos estandarizados MedDRA Query) en pacientes con MM refractario y recidivante que fueron tratados con Lenalidomida y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio de MMRD en el que casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia general de eventos trombóticos fue de 17,4% en pacientes en los grupos combinados Ld y Ld18, y de 11,6% en el grupo MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis tue 4,3 mises en los grupos combinados La y La 16.

En pacientes con LZ o LZM, la incidencia de tromboembolismo venoso (incluyendo TVP y EP) en el Estudio 7, fue del 3,4% en el grupo Lenalidomida/rituximab y de tromboembolismo arterial (incluyendo infarto de miocardio) fue del 0,6% en el grupo Mayor mortalidad en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

En un estudio clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC, el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia aumentó el riesgo de muerte en comparación con clorambucilo en monoterapia. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en el grupo de Lenalidomida en comparación con 18 muertes entre 1 pacientes en el grupo de clorambucilo, y la HR para la SG fue 1,92 (IC 95%: 1,08-3,41) consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El estudio fue interrumpido por seguridad en julio de 2013. Las reacciones cardiovasculares adversas serias, incluyendo fibrilación auricular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Lenalidomida. El tratamiento con Lenalidomida no está indicado y no se Segundas neoplasias malignas primarias

n los estudios clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores En los estudios clínicos de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 5,3 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de leucemia mieloide aguda [LMA], SMD) en pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con melfalán, en comparación con melfalán (1,3 veces). La frecuencia de los casos de LMA y SMD en pacientes con MMDR tratados con Lendidomida en combinación con

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y TACM. En pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con Lenalidomida después de dosis altas de melfalán por vía intravenosa y TACM, currieron SNMP hematológicas en 7,5% de los pacientes en comparación con el 3,3% de los tratados con placebo. La ncidencia de SNMP de tumores sólidos (excluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular) fue 14,9% aración con 8,8% en pacientes que recibieron placebo con una mediana de seguimiento de 91,5 meses. La SNMI de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular, ocurrió en 3,9% de los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con Lenalidomida en comparación con 2,6% en el grupo placebo. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de Progresión a LMA en SMD de riesgo bajo e intermedio-1

Cariotipo detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado

de transfusiones que presentan una anomalía de deleción (5g). En un análisis combinado de dos estudios clínicos de Lenalidomida en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1, aquellos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6 %). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de deleción (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con deleción (5g) y una anomalía citogenética adicional omo consecuencia, se desconoce la relación beneficio-riesgo de Lenalidomida cuando el SMD está asociado a la deleción

La mutación TP53, presente en el 20-25 % de los pacientes con SMD de riesgo bajo con deleción 5q, está asociada con un nayor riesgo de progresión a LMA. En un análisis retrospectivo de un estudio clínico de Lenalidomida en pacientes con SMI de riesgo bajo o intermedio-1, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positivida inmunohistoquímica para p53 (nivel de prueba 1 % de tinción nuclear intensa, utilizando un análisis inmunohistoquímic de la proteína p53 como marcador indirecto del estado mutacional de TP53) y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p=0,0038) (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Immunoristoquimica para ps. gi=Juusos) (ver HEACCUMES ADVENSAS).

Progresión a otras neoplasias malignas en el Lintóma de Células del Manto

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

En pacientes con MM recidivante o refractario tratados con Lenalidomida y dexametasona, la incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos (incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular) fue de 2,3% frente a 0,6% en el grupo de dexametasona como agente único. La SNMP de cáncer de piel no melanoma, incluyendo carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular, ocurrió en 3,1% de los pacientes que recibieron Lenalidomida y dexametasona en comparación con 0,6% en el grupo de dexametasona sola. dexametasona en comparación con 0,0% en el grupo de dexametasona sola. Los pacientes tratados con Lenalidomida hasta progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de SNMP invasiva que los pacientes tratados en los grupos de Lenalidomida de duración fija. En pacientes con LF o LZML tratados con Lenalidomida/rituximab en el Estudio 7, se observaron SNMP hematológicas y de tumores sólidos, especialmente LMA. En este estudio, ocurrió LMA como SNMP hematológica en 0,6% de los pacientes rituximab. La incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos ( o melanoma) fue de 1,7% en el grupo de Lenalidomida/rituximab con una mediana de seguimiento de 29,8 meses (rang 0,5-51,3 meses).

Se debe monitorear a los pacientes por el desarrollo de SNMP. Al considerar el tratamiento con Lenalidomida, se debe evaluar se debe monitorear a los pacientes por el cesarrollo de sixul. Al considerar el tratamiento con Lenalidomida, se debe evaluar el beneficio potencial de Lenalidomida, así como el riesgo de SMMP.

Mayor mortalidad en pacientes con MM tratados con pembrolizumab, un análogo de talidomida y dexametasona.

En dos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de talidomida más dexametasona, una indicación para la que no está indicado el anticuerpo de bloqueo PD-1 o PD-L1, resultó en mayor mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo de bloqueo PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda por fuera de estudios clínicos controlados

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con Lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/ citolítica mixta. En los estudios clínicos, el 15% de los pacientes presentaron hepatotoxicidad (de caracteristicas hepatocelulares, colestásicas y mixtas); en 2% de los pacientes con MM y 1% con SMD ocurrieron eventos serios de hepatotoxicidad. Aunque no se conocen los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos, la existente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y la administración concomitante de otros fármacos podrían ser factores de riesgo. Se notificaron con frecuencia resultados alterados en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron Se recomienda monitorear la función hepática periódicamente, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta

En caso de elevación de transaminasas se debe suspender el tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja. Pacientes con insuficiencia renal Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar

multáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina Lenalidomida con medicamentos que se sabe que están

niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas hematológicas o hepat Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos graves de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS con el uso de Lenalidomida. El DRESS se puede presentar con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfoadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumo miocarditis y/o pericarditis, las cuales pueden ser fatales. Los médicos deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones indicarles que busquen atención médica inmediata en caso de que aparezcan. El tratamiento debe ser descontinuado si se produce erupción cutánea grado 2-3 (exantema vesicular o exfoliante), o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no debería reanudarse tras la meioría 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 grado 4 asociadas al tratamiento con talidomida no deben recibir Lenalidomida. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Lenalidomida en aso de erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o ampollosa, o para otras reacciones cutáneas graves como

Síndrome de lisis tumoral Se han observado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) y reacción de exacerbación tumoral (RET) con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y poca frecuencia en pacientes con linfomas que fueron tratados con Lenalidomida; algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar Lenalidomida en estos pacientes y se los debe vigilar estrechamente. En el Estudio 7 en pacientes con LF o LZM, ocurrió SLT en 2 pacientes (1,1%) a/rituximab. En el Estudio 8, ocurrió SLT en 1 paciente (0.5%) durante el período de inducción de a/rituximab; el evento fue una reacción adversa seria grado 3. Reacción de exacerbación tumoral

Durante una investigación de Lenalidomida en el tratamiento de LLC y linfoma, ocurrió una reacción de exacerbación tumoral (RET), caracterizada por inflamación de los ganglios linfáticos, fiebre, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento con Lenalidomida para LLC por fuera de estudios clínicos controlados. Se recomienda monitorear y evaluar estrechamente para detectar RET en pacientes con LCM, LF o LZM, sobre todo a aquellos con un índice pronóstico internacional del Linfoma de Células del Manto (MIPI) alto o una enfermedad voluminosa. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). El 10% (13/134) de los pacientes del estudio de LCM presentaron RET grado 1 o 2. Todos los eventos ocurrieron en el ciclo 1 y un paciente desarrolló RET uevamente en el ciclo 11. En el Estudio 10 en pacientes con LF o LZM, se informó RET en 10,8% (19/176) de los pa en el grupo de Lenalidor el grupo de Lenalidomida/rituximab; un paciente de este grupo presentó RET grado 3. En el Estudio 8, 4,1% (9/222) de los ientes presentaron RET grado 1 o 2 y un evento se consideró serio.

El tratamiento con Lenalidomida puede continuar en pacientes con RET grado 1 y 2 sin ser interrumpido o ajustado, según criterio médico. Los pacientes que presentaron RET grado 1 y 2 fueron tratados con corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. En pacientes con RET grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con Lenalidomida hasta que la RET se resuelva a segrado 1. Los pacientes con RET grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el control de los síntomas según las pautas ra el tratamiento de RET grado 1 y 2.

Movilización de células madre deterioradas Se reportó una disminución en el número de células madre CD34+ después del tratamiento (> 4 ciclos) con Lenalidomida. Los pacientes candidatos para TACM deben ser derivados a un centro de trasplante de manera temprana para optimizar la recolección de células madre. En pacientes que recibieron > 4 ciclos de tratamiento con Lenalidomida o en aquellos que presentan cantidades inadecuadas de células CD34+ solo con G-CSF únicamente, se podrían considerar los G-CSF con ciclofestario a la combinación de G-CSF con puri biblidor de CXPB4

sfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor de CXCR4. Se han descripto casos de hipotiroidismo y de hipertiroidismo. Se recomienda un control basal y periódico de la función

Muerte temprana en pacientes con LCM En el Estudio 2 hubo un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas), 12,9% en el grupo de Lenalidomida frente a 7,1% en el control. En el análisis explo uertes tempranas incluyeron alta carga tumoral, puntaje MIPI alto al momento del diagnóstico y alto recuento de glóbulos blancos basal (≥ 10 x 109/l).

Inperensional de la caso de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, incluyendo angioedema, anafilaxia y reacciones anafilácticas, en pacientes tratados con Lenalidomida. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitoreados, ya que se ha descripto en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y talidomida. Se debe suspender permanentemente el Lenalidomida en caso de angioedema y anafilaxia.

Los pacientes con MM son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con Lenalidomida comparado con placebo en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un TACM. Se produjeron infecciones grado ≥ 3 en el contexto de la strechament en mento de un les Se debe advertire a los paciernes com racciones cernegio conducidos de infecciones com ser strechamente controlados. Se debe advertir a los paciernes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de fección (p. ej., tos, fiebre, cefalea, diarrea) de modo que se pueda tratar de forma precoz para reducir el grado de gravedad. e han notificado casos de reactivación viral en paciernetes tratados con Lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con Lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (HBV), algunos con desenlace mortal. Hubo asos de reactivación del herpes zóster como herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción

En raras ocasiones se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida previamente infectados por HBV. Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hapática aguda y requieron la interrupción de Lenalidomida y la administración del tratamiento antiviral adecuado. Al tente de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe establecer el estado del HBV. En los pacientes con serología positiva para HBV, se recomienda consultar a un infectólogo. Se debe tener precaución al utilizar Lenalidomida en pacientes previamente infectados por el HBV, incluidos los que tenga un resultado anti-HBc positivo, pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben controlar estrechamente para detectar signos y sintomas de infección activa por el HBV durante el tratamiento.

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben Lenalidomida en combinación

Neuropatía periférica enalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de Lenalidomida para el tratamiento del MM de nuevo

## Intolerancia a la lactosa

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

Interacciones con otros medicamentos 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 estudiadas, 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 Lena se administrado por si 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 excluires que la eficacia de los anticonceptivos orales se vea reducida durante el tratamiento. Se deben adoptar medidas eficaces para evitar el embarazo. Tratamientos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis: Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, se deben utilizar con

ción en pacientes con MM que reciben Lenalidomida y dexametasona. Warfarina: La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de Lenalidomida no tuvo efectos sobre la farmacocinética de na 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. Sin embargo, se desconoce si existe una interacción durante el uso clínico (tratamie concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático débil a moderado y su efecto sobre la varfarina es desconocido. Se aconseja realizar un monitoreo riguroso de la concentración de warfarina durante el tratamiento. 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% (IC 90%: 0,52-28,2%). No se conoce el efecto en las condiciones de uso clínico con losis más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo de a concentración de digoxina durante el tratamiento con Lenalidomida.

la concentración de digostifia durante el tratamiento con Lenaldomida. Estatinas: Cuando se administran estatinas con Lenaldomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento del monitoreo clínico y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Fertilidad, embarazo y lactancia

Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, con administración de Lenalidomida hasta 500 mg/kg (200 a 500 veces la dosis humana de 25 mg y 10 mg, respectivamente, sobre la base de la superficie corporal) no

nalidomida puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante remiparazo.
empladados 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), focomella (extremidades cortas), hipoplasticidad de los huesos, ausencia de huesos, anomalias del oido externo (incluyendo anotia, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías oculares (anotalmia, microftalmia) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario genital y se ha informado mortalidad durante el nacimiento o poco después del mismo en alrededor del 40% de los niños n monos, Lenalidomida indujo malformaciones similares a las descritas con talidomida. Lenalidomida atravesó la placenta después de la administración a conejas y ratas preñadas. Por lo tanto, se espera un efecto teratogénico de Lenalidomida en humanos, y está contraindicada durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**). Todas las pacientes mujeres deberán seguir el Programa de Prevención de Embarazo, a menos que haya evidencia de que la

aciente no tiene capacidad para procrea Si se produce un embarazo se debe suspender inmediatamente el tratamiento y derivar al paciente a un obstetra/ginecólogo on experiencia en toxicidad reproductiva para una evaluación y asesoramiento adicionales

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 interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Uso en poblaciones especiales Insuficiencia renal

*misunciencia rena.* Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante aiustar la dosis para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el iesgo de efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad 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 los que realizan diálisis. Uso en pacientes de edad avanzada MM luego de por lo menos un tratamiento previo: De los 703 pacientes con MM que recibieron tratamiento en los Estudios

v 2. 45% tenía ≥ 65 años, mientras que 12% tenía ≥ 75 años. El porcentaje de pacientes ≥ 65 años no fue significativamente diferente entre los grupos con Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron Lenalidomida/dexametasona, 46% tenía ≥ 65 años. En ambos estudios, los pacientes > 65 años fueron más propensos a xperimentar TVP, EP, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de Lenalidomida. No se observaron diferencias n cuanto a la eficacia entre los pacientes > 65 años y los más jóvenes. MMRD: En general, de los 1613 pacientes en el estudio de MMRD que recibieron tratamiento, 94% (1521/1613) tenía ≥ 65 años, mientras que 35% (561/1613) tenía > 75 años. El porcentaje de pacientes > 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Ld: 33%; Ld18: 34%; MPT: 33%). En general, en todos los grupos de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de eventos adversos (EA) (p. ej., todos los EA, EA grado 3/4, EA serios) fue mayor en pacientes de > 75 años que en los más jóvenes. Los EA grado 3 o 4 en la clasificación por grupos y sistemas (SOC) Trastornos generales y alteraciones en 5%) en pacientes de mayor edad que en los más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA grado 3 o 4 en los

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 los más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros SOC (p. ej., trastornos del sistema lintático y de la sangre, ornos cardíacos, trastornos vasculares), se observó una tendencia menos consistente en e aumento de la frecuencia de EA grado 3 o 4 en pacientes de mayor edad frente a los más jóvenes en todos los grupos de ratamiento. Los EA serios en general se informaron con una frecuencia mayor en pacientes de mayor edad que en los jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

SMD: De los 148 pacientes con SMD con deleción del 5q reclutados en el estudio principal, 38% tenían ≥ 65 años, mientras que 33% tenía ≥ 75 años. Aunque la frecuencia global de ÉA (100%) fue la misma en pacientes > 65 años que en más jóver la frecuencia de EA serios fue mayor en los > 65 años que en los más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes > 65 años suspendieron los estudios clínicos debido a EA en comparación con los más jóvenes (27% vs. 16%). No

se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes > 65 años y los más jóvenes. **LCM:** De los 134 pacientes reclutados en el estudio de LCM, 63% tenían ≥ 65 años, mientras que 22% ≥ 75 años. La ecuencia global de EA fue similar en pacientes > 65 años y en los más jóvenes (98% vs. 100%). La incidencia global de EA grado 3 y 4 también fue similar en estos 2 grupos de pacientes (79% vs. 78%). Los EA serios tuvieron una mayor frecuencia pacientes > 65 años que en los más jóvenes (55% vs. 41%). No se observaron diferencias en la eficacia entre pacientes 65 años y los más jóvenes. Terapia de mantenimiento para MM: El 10% (106/1018) de los pacientes tenían ≥ 65 años, mientras que ninguno tenía > 75 años. Los EA grado 3 o 4 tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia > 5%) en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los más jóvenes. Los EA grado 3 o 4 en el SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia > 5%) en los pacientes ≥ 65 años en comparació con los más jóvenes. No hubo un número suficiente de pacientes ≥ 65 años en los estudios de terapia de mantenimiento con Lenalidomida que presentaron un EA serio o interrumpieron el tratamiento debido a un EA para determinar si los pacientes de

idad avanzada responden de manera diferente a los más jóvenes. **Ferapia combinada para LF o LZM:** En general, el 48% (282/590) de los pacientes tenían ≥ 65 años, mientras que 14% (82/590) de los pacientes térinal ≥ 05 años. La frecuencia global de EA fue similar en pacientes ≥ 65 años y los más jóvenes para ambos estudios agrupados (98%). Los EA grado 3 o 4 tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia > 5%) en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los más jóvenes (71% vs. 59%). Los EA grado 3 o 4 tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia > 5%) en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los más jóvenes en el SOC Trastornos del sistema sanguines o linfático (47% vs. 4.0%) e Infecciones e infestacion (16% vs. 11%). Los EA serios tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferencia > 5%) en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los más jóvenes en el comparación con la comparació los más jóvenes (37% frente a 18%). Los EA serios tuvieron una frecuencia mayor en el grupo de Lenalidomida (diferenci - 5%) en los pacientes ≥ 65 años en comparación con los más jóvenes en el SOC Infecciones e infestaciones (15% vs. 6% Dado que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe monitorear la función renal.

Uso en pacientes pediátricos La seguridad y la eficacia no se han establecido en pacientes pediátricos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embriofetal en monas a las que se administró Lenalidomida a dosis desde 0,5 y hasta 4 mg/kg al día. Los resultados de este estudio indican que Lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, malrotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactila) en las crías de monas que ecibieron el principio activo durante el embarazo. ambién se observaron varios efectos en las visceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, focos rojos en iferentes órganos, masa pequeña incolora por encima de la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma

enalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron > 2000 mg/kg/día. a administración oral repetida de 75. 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La entración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, no observed adverse effect level) se consider inferior a 75 mg/kg/dia, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/dia a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recentos de hematies, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples òrganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfoide y de la médula ósea). La administración oral repetida de de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides/ entroides y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en comparaciones del AUC. os estudios de mutagenicidad *in vitro* (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células nbrionarias de hámster sirio) e *in vivo* (micronúcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con Lenalidomida. Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los

conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día. Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias enalidomida puede tener influencia leve o moderada en la capacidad de conducir y usar maquinarias. Se ha reportado fatiga, mareos, somnolencia, vértigo y visión borrosa con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al

s pacientes no deben donar sangre durante la terapia o por 4 semanas después de la interrupción de Lenalidomida porque la sangre puede ser transfundida a una paciente embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a Lenalidomida.

REACCIONES ADVERSAS Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones variables, las tasas de reacciones adversas de un medicamento

observadas en los mismos no pueden compararse directamente con las de otro medicamento, y es posible que no refleien MMDR - Terapia combinada con Lenalidomida En general, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron comparables en los grupos Ld y Ld18, e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, eumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipokalemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglu eucopenia. La mayor frecuencia de infecciones ocurrió en el grupo Ld (75%) en comparación con el grupo MPT (56%). Hubo iones adversas graves grado 3 y 4 y de infección en el grupo Ld que en los grupos MPT o Ld18. a reacción adversa más común que llevó a la interrupción en el grupo Ld fue infección (28,8%); en general. la mediana del tiempo hasta la primera interrupción de la dosis fue 7 semanas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a reducción de la dosis de Lenalidomida en el grupo Ld fueron eventos hematológicos (10,7%); en general, la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue 16 semanas. En el grupo Ld, la reacción adversa más común que llevó a la

En ambos grupos Ld, las frecuencias de aparición de reacciones adversas fueron generalmente mayores durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego las frecuencias disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, excepto las cataratas. La frecuencia de aparición de cataratas aumentó 0,7% con el tiempo durante los primeros meses v hasta 9.6% en el segundo año de tratamiento con Ld.

### La Tabla 12 resume las reacciones adversas reportadas para los grupos de tratamiento Ld, Id18 y MPT. Tabla 12: Todas las reacciones adversas en ≥ 5% y reacciones adversas grado 3/4 en ≥ 1% de pacientes con MM en los grupos Ld, Ld18 y MPT\*

	Todas las	reacciones a	ndversas <sup>a</sup>	Reacciones adversas grado 3/4 <sup>t</sup>		
Reacción adversa	Ld (N=532)	Ld 18 (N=540)	MPT (N=541)	Ld (N=532)	Ld (N=540)	Ld (N=541)
Trastornos generales y alteraciones en			(N=541)	(N=532)	(14=540)	(N=541)
Fatiga%	173 (33)	177 (33)	154 (28)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
Astenia	150 (28)	123 (23)	124 (23)	41 (8)	33 (6)	32 (6)
Pirexia <sup>c</sup>	114 (21)	102 (19)	76 (14)	13 (2)	7 (1)	7 (1)
Dolor de pecho no cardíaco <sup>f</sup>	29 (5)	31 (6)	18 (3)	<1%	<1%	<1%
Trastornos gastrointestinales	29 (3)	31 (0)	10 (3)	< 170	< 170	<170
Diarrea	242 (45)	208 (39)	89 (16)	21 (4)	18 (3)	8 (1)
Dolor abdominal <sup>%,f</sup>	109 (20)	78 (14)	60 (11)	7 (1)	9 (2)	<1%
Dispepsia <sup>f</sup>	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	<1%	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del te			30 (1)	< 170	<170	0 (0)
Dolor de espaldaº	170 (32)	145 (27)	116 (21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
Espasmos musculares¹	109 (20)	102 (19)	61 (11)	<1%	<1%	<1%
Artralgia <sup>f</sup>	101 (19)	71 (13)	66 (12)	9 (2)	8 (1)	8 (1)
Dolor óseo <sup>f</sup> Dolor en las extremidades <sup>f</sup>	87 (16)	77 (14) 66 (12)	62 (11)	16 (3)	15 (3)	14 (3) 7 (1)
Dolor en las extremidades <sup>1</sup> Dolor musculoesquelético <sup>1</sup>	79 (15)	59 (11)	61 (11)	8 (2) <1%	8 (1) <1%	-
·	67 (13)		36 (7)			<1%
Dolor musculoesquelético en el pecho <sup>f</sup>	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	<1%	<1%
Debilidad muscular <sup>f</sup>	43 (8)	35 (6)	29 (5)	<1%	8 (1)	<1%
Dolor de cuello <sup>f</sup>	40 (8)	19 (4)	10 (2)	<1%	<1%	<1%
Infecciones e infestaciones	00 (47)	50 (44)	40 (0)	0 (0)	0.41	10/
Bronquitisc	90 (17)	59 (11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	<1%
Nasofaringitis <sup>f</sup>	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinariof	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (1)	<1%
Infección del tracto respiratorio superiorción	69 (13)	53 (10)	31 (6)	<1%	8 (1)	<1%
Neumonía <sup>c,@</sup>	93 (17)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
Infección del tracto respiratorio%	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	<1%	<1%
Influenzaf	33 (6)	23 (4)	15 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Gastroenteritis <sup>f</sup>	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	<1%	<1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (5)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	<1%	<1%
Rinitis <sup>f</sup>	29 (5)	24 (4)	14 (3)	(0) 0	(0) 0	0 (0)
Celulitis	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	<1%
Sepsis <sup>c,®</sup>	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza <sup>f</sup>	75 (14)	52 (10)	56 (10)	<1%	<1%	<1%
Disgeusia <sup>f</sup>	39 (7)	45 (8)	22 (4)	<1%	0 (0,0)	<1%
Trastornos de la sangre y del sistema lir						
Anemia	233 (44)	193 (36)	229 (42)	97 (18)	85 (16)	102 (19)
Neutropenia	186 (35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (26)	243 (45)
Trombocitopenia	104 (20)	100 (19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60 (11)
Neutropenia febril	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)
Pancitopenia	< 1%	6 (1)	7 (1)	<1%	<1%	<1%
Trastornos respiratorios, torácicos y me						
Tos <sup>r</sup>	121 (23)	94 (17)	68 (13)	<1%	<1%	<1%
Disnea <sup>c,e</sup>	117 (22)	89 (16)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
Epistaxis <sup>f</sup>	32 (6)	31 (6)	17 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Dolor orofaríngeo <sup>f</sup>	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea de esfuerzo <sup>e</sup>	27 (5)	29 (5)	<5%	6 (1)	<1%	0 (0)

Trastornos del metabolismo y de la nutri		115 (01)	70 (40)	4.4.(0)	7 (4)	101
Disminución del apetito	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	<1%
Hipokalemia <sup>%</sup>	91 (17)	62 (11)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
Hiperglucemia	62 (12)	52 (10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
Hipocalcemia	57 (11)	56 (10)	31 (6)	23 (4)	19 (4)	8 (1)
Deshidratación%	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
Gota <sup>e</sup>	<5%	<5%	<5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus <sup>% e</sup>	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	<1%
Hipofosfatemia <sup>e</sup>	<5%	<5%	<5%	7 (1)	<1%	<1%
Hiponatremia <sup>% e</sup>	<5%	<5%	<5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
Hiperuricemia						
Trastornos de la piel y del tejido subcutá	neo					
Erupción	139 (26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)
Prurito <sup>f</sup>	47 (9)	49 (9)	24 (4)	<1%	<1%	<1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (28)	127 (24)	53 (10)	<1%	6 (1)	0 (0)
Depresión	58 (11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	<1%	<1%
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profundac%	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
Hipotensión <sup>c%</sup>	51 (10)	35 (6)	36 (7)	11 (2)	8 (1)	6 (1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y c	omplicacion	es de proced	dimientos ter	apéuticos		
Caída <sup>f</sup>	43 (8)	25 (5)	25 (5)	<1%	6 (1)	6 (1)
Contusión <sup>f</sup>	33 (6)	24 (4)	15 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Trastornos oculares						
Cataratas	73 (14)	31 (6)	<1%	31 (6)	14 (3)	<1%
Catarata subcapsulare	<5%	<5%	<5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones					•	
Disminución de peso	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	<1%	<1%
Trastornos cardíacos	` /	<u> </u>	T T	. ,	i	
Fibrilación auricular <sup>c</sup>	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
Infarto de miocardio (incluyendo agudo)c.e	<5%	<5%	<5%	10 (2)	<1%	<1%
Trastornos renales y urinarios				(-)		
Insuficiencia renal (incluyendo aguda) con, f	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
Neoplasias benignas, malignas y no espe					(=)	
Carcinoma de células escamosas c.e	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	0 (0)
Carcinoma de células basales c.e.f	<5%	<5%	<5%	<1%	<1%	0 (0)

(%) en los grupos La o La18 en comparación con el grupo MP1.

D'Idals las reacciónes adversas grado 3 o 4 emergentes de tratamiento en >1% de los pacientes en los grupos Ld o Ld18 y > 1% de mayor frecuencia (%) en los grupos Ld o Ld18 en comparación con el grupo MPT.

C Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en > 1% de los pacientes en los grupos Ld o Ld18 y > 1% de mayor frecuencia %) en los grupos Ld o Ld18 en comparación con el grupo MPT. I Los términos preferidos para Trastornos de la sangre y del sistema linfático fueron incluidos según criterio médico y como reacciones Reacciones adversas en las que al menos una resultó fatal.

Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos

Tarminos incluidos en las siguientes reacciones adversas:
Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal.
Neumonía: neumonía, neumonía lobular, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía por pneumocystis jirov
legionella, neumonía estafilocócica, neumonía por klebsiella, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por escri

rupción: erupción cutánea, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción generalizada, erupción apular, erupción extoliativa, erupción extoliativa, erupción extoliativa, erupción macular, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema

MM de diagnóstico reciente - Terapia de mantenimiento con Lenalidomida después de TACM
Se evaluaron los datos de 1018 pacientes en dos estudios aleatorizados que recibieron al menos una dosis de Lenalidomida
10 mg al día como terapia de mantenimiento después de TACM hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable. La
mediana de duración del tratamiento fue 30,3 meses para el GRUPO 1 y 24,0 meses para el GRUPO 2 (rango general
en ambos estudios de 0,1 a 108 meses). A la fecha de corte del 1 de marzo de 2015, 48 pacientes (21%) en el grupo de
Lenalidomida del GRUPO 1 continuaban en tratamiento y ninguno de los pacientes en el grupo de Lenalidomida del GRUPO
2 seguia en tratamiento.
Las reacciones adversas detalladas en el GRUPO 1 incluyeron reacciones informadas postrasplante (dosis altas de melfalán/
TACM) y durante el tratamiento de mantenimiento. En el GRUPO 2, las reacciones adversas provienen solo del período de
tratamiento de mantenimiento. En peneral, las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (> 20% en el grupo de
Lenalidomida) en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia, aleucopenia, anemia, infección del tracto respiratorio
superior, bronquitis, nasofaringitis, tos, gastroenteritis, diarrea, erupción cutánea, fatiga, astenia, espasmo muscular y pirexia.
Las reacciones grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia (> 20% en el grupo de Lenalidomida) incluyeron neutropenia,
trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas serias, infección pulmonar y neutropenia (> 4,5%), ocurrieron en el
grupo de Lenalidomida MM de diagnóstico reciente - Terapia de mantenimiento con Lenalidomida después de TACM

trombocitopenia y leucopenia. Las reacciones adversas senas, inteccion pulmonar y neutropenia (> 4,5%), ocurrieron en el grupo de Lenalidomida.

Las reacciones adversas más comunes que llevaron a interrupción del tratamiento fueron hematológicas (29,7%, datos disponibles solo en el GRUPO 2). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a reducción de la dosis fueron hematológicas (17,7%, datos disponibles en el GRUPO 2 solamente). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a interrupción de Lenalidomida fueron trombocitopenia (2,7%) en el GRUPO 1 y neutropenia (2,4%) en el GRUPO 2. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas fueron mayores durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego disminuyeron con el tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento.

La Tabla 13 detalla las reacciones adversas reportadas para los grupos de tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y placebo.

Tabla 13: Todas las reacciones adversas en ≥ 5% y reacciones adversas grado 3/4 en ≥ 1% de pacientes con MM en los grupos de Lenalidomida vs. placebo\*

Reacción adversa	Todas las rea	cciones	Reacciones a	dversas	Todas las rea	cciones	Reacciones a	dversas
neacción auversa	adversa		grado 3		adversa		grado 3	
	Lenalidomida (N=224)	(N=221)	Lenalidomida (N=224)	(N=221)	Lenalidomida (N=293)	Placebo (N=280)	Lenalidomida (N=293)	Placebo (N=280)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trastornos de la sar Neutropenia <sup>c%</sup>	177 (79)	<b>na linfátic</b> 94 (43)	133 (59)	73 (33)	178 (61)	33 (12)	158 (54)	21 (8)
Trombocitopenia <sup>c%</sup>	162 (72)	101 (46)	84 (38)	67 (30)	69 (24)	29 (10)	38 (13)	8 (3)
Leucopenia	51 (23)	25 (11)	45 (20)	22 (10)	93 (32)	21 (8)	71 (24)	5 (2)
Anemia	47 (21)	27 (12)	23 (10)	18 (8)	26 (9)	15 (5)	11 (4)	3 (1)
Linfopenia	40 (18)	29 (13)	37 (17)	26 (12)	13 (4)	3 (1)	11 (4)	<1%
Pancitopenia <sup>cd%</sup>	<1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (4)	<1%	7 (2)	<1%
Neutropenia febrilo	39 (17)	34 (15)	39 (17)	34 (15)	7 (2)	<1%	5 (2)	<1%
Infecciones e infesta Infección del tracto								
respiratorio superiore Infección	60 (27)	35 (16)	7 (3)	9 (4)	32 (11)	18 (6)	<1%	0 (0)
neutropénica	40 (18)	19 (9)	27 (12)	14 (6)	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
Neumonía*c%	31 (14)	15 (7)	23 (10)	7 (3)	50 (17)	13 (5)	27 (9)	5 (2)
Bronquitis	10 (4)	9 (4)	<1%	5 (2)	139 (47)	104 (37)	4 (1)	<1%
Nasofaringitis <sup>e</sup> Gastroenteritis <sup>e</sup>	5 (2)	<1%	0 (0)	0 (0)	102 (35)	84 (30) 55 (20)	<1%	0 (0)
Rinitis <sup>e</sup>	0 (0) <1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66 (23) 44 (15)	19 (7)	6 (2) 0 (0)	0 (0)
Sinusitis <sup>e</sup>	8 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	41 (14)	26 (9)	0 (0)	<1%
Influenza°	8 (4)	5 (2)	<1%	<1%	39 (13)	19 (7)	3 (1)	0 (0)
Infección pulmonar	21 (9)	<1%	19 (8)	<1%	9 (3)	4 (1)	<1%	0 (0)
Infección del tracto								<1%
respiratorio inferiore	13 (6)	5 (2)	6 (3)	4 (2)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	
Infección	12 (5)	6 (3)	9 (4)	5 (2)	17 (6)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario de la tracto urinario de la tractoria de la trac	9 (4)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	22 (8)	17 (6)	<1%	0 (0)
del tracto respiratorio inferior	6 (3)	<1%	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bacteriemia	5 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zóster	11 (5)	10 (5)	3 (1)	<1%	29 (10)	25 (9)	6 (2)	<1%
Sepsis*cd®	<1%	<1%	0 (0)	0 (0)	6 (2)	<1%	4 (1)	<1%
Trastornos gastroin								
Diarrea	122 (54)	83 (38)	22 (10)	17 (8)	114 (39)	34 (12)	7 (2)	0 (0)
Náuseas <sup>e</sup>	33 (15)	22 (10)	16 (7)	10 (5)	31 (11)	28 (10)	0 (0)	0 (0)
Vómitos	17 (8)	12 (5)	8 (4)	5 (2)	16 (5)	15 (5)	<1%	0 (0)
Constipación <sup>e</sup> Dolor abdominal <sup>e</sup>	12 (5) 8 (4)	8 (4) 7 (3)	0 (0) <1%	0 (0)	37 (13) 31 (11)	25 (9) 15 (5)	<1% <1%	0 (0) <1%
Dolor abdominal								
superior <sup>e</sup> Trastornos generale	0 (0) s v alteracione	0 (0) s en el luc	0 (0) par de adminis	0 (0) tración	20 (7)	12 (4)	<1%	0 (0)
Astenia	0 (0)	<1%	0 (0)	0 (0)	87 (30)	53 (19)	10 (3)	<1%
Fatiga	51 (23)	30 (14)	21 (9)	9 (4)	31 (11)	15 (5)	3 (1)	0 (0)
Fiebre®	17 (8)	10 (5)	<1%	<1%	60 (20)	26 (9)	<1%	0 (0)
Trastornos de la pie				0 (0)	21 (11)	(-)	- (-)	- (=)
Piel secaº	9 (4)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	31 (11)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Erupción Prurito	71 (32) 9 (4)	48 (22)	11 (5) 3 (1)	5 (2) 0 (0)	22 (8)	17 (6) 25 (9)	3 (1) <1%	0 (0)
		4 (2)	3 (1)	0 (0)	21 (7)	25 (9)	<170	0 (0)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (13)	30 (11)	<1%	0 (0)
	~1%		0 (0)		00 (10)	00 (11)		0 (0)
Parestesias	<1%		0.74			4 = 7=1		4.04
Parestesias Neuropatía periférica*°	34 (15)	30 (14)	8 (4)	8 (4)	29 (10)	15 (5)	4 (1)	<1%
Parestesias Neuropatía periférica*° Dolor de cabeza <sup>d</sup>			8 (4) 5 (2)	8 (4) <1%	29 (10) 25 (9)	15 (5) 21 (8)		<1% 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica*e Dolor de cabezad Investigaciones Aumento de alanina	34 (15) 11 (5)	30 (14) 8 (4)	5 (2)	<1%	25 (9)	21 (8)	4 (1) 0 (0)	0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica*e Dolor de cabezad Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa	34 (15)	30 (14)		` ' '			4 (1)	
Trastornos del siste Parestesias Neuropatia periférica <sup>ne</sup> Dolor de cabeza <sup>d</sup> Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa <sup>d</sup>	34 (15) 11 (5)	30 (14) 8 (4)	5 (2)	<1%	25 (9)	21 (8)	4 (1) 0 (0)	0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica*e Dolor de cabezad Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2)	5 (2) 8 (4) 6 (3)	<1%	25 (9) 5 (2)	21 (8)	4 (1) 0 (0) 0 (0)	0 (0) <1%
Parestesias Neuropatía periféricat** Dolor de cabezad* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasad* Trastornos del meta	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2)	5 (2) 8 (4) 6 (3)	<1%	25 (9) 5 (2)	21 (8)	4 (1) 0 (0) 0 (0)	0 (0) <1%
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabezad Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa forasa Trastornos del meta Hipokalemia	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2)	5 (2) 8 (4) 6 (3)	<1% 0 (0) 0 (0)	25 (9) 5 (2) <1%	21 (8) 5 (2) 5 (2)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	0 (0) <1% 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hijokalemia Deshidratación Hipofosfatemia*	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7)	5 (2) 8 (4) 6 (3) 16 (7) 7 (3) 13 (6)	<1% 0 (0) 0 (0)	25 (9) 5 (2) <1%	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1%	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1%	0 (0) <1% 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabezad Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasad Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemiad Trastornos musculo	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7)	5 (2) 8 (4) 6 (3) 16 (7) 7 (3) 13 (6)	<1% 0 (0) 0 (0) 12 (5) 3 (1)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0)	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipotalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos Espasmos	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7)	5 (2) 8 (4) 6 (3) 16 (7) 7 (3) 13 (6)	<1% 0 (0) 0 (0) 12 (5) 3 (1)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0)	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hijokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares*	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutriciór 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1%	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)	<1%  0 (0)  0 (0)  12 (5)  3 (1)  14 (6)  0 (0)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% <1% <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabezad Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasad Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemiad Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia*	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) 16 (19) 4 (4) 8 (4)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)	<1%  0 (0)  12 (5)  3 (1)  14 (6)  0 (0)  5 (2)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33) 19 (6)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% <1% <1% <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1%
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia*	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutriciór 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1%	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)	<1%  0 (0)  0 (0)  12 (5)  3 (1)  14 (6)  0 (0)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% <1% <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgía* Dolor musculoesquelético*	34 (15) 11 (5) 16 (7) 13 (6) bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1%	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) 16 (19) 4 (4) 8 (4)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)	<1%  0 (0)  12 (5)  3 (1)  14 (6)  0 (0)  5 (2)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33) 19 (6)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% <1% <1% <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1%
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoosquelético* Trastornos hepatob Hiperbilirrubinemia*	34 (15) 11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1% iliares 34 (15)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) 1 nutriciór 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1%	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)	<1%  0 (0)  12 (5)  3 (1)  14 (6)  0 (0)  5 (2)	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33) 19 (6)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% <1% <1% <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1%
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparatato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipotosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepatob Hipotoliniemia* Trastornos hepatob	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11)  9 (4)  16 (7)  esqueléticos y  0 (0)  7 (3)  -(1%  diliares  34 (15)  prios, torácicos,	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) 4el tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  tínicos	<1%  0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4) 11 (44) <1%	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% <1% 0 (0) <1% <1% 0 (0) <1%	0 (0)  <1% 0 (0)  0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0)  <1% 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepatob Hiperbilirrubinemia* Trastornos respirato Tos*	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1%  iliares 34 (15) rois, torácicos 23 (10)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  ttinicos  3 (1)	<1%  0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)	21 (8) 5 (2) 5 (2)  <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4) 11 (44) <1%  56 (20)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% <1% 0 (0) <1% <1% 0 (0) <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hilpokalemia Deshidratación Hilpofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor Trastornos hepatob Hiperbilirrubinemia* Trastornos nespirate Trastornos respirate Trastornos respirate Trastornos respirate Trastornos respirate Trastornos respirate Tos*	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11)  9 (4)  16 (7)  esqueléticos y  0 (0)  7 (3)  <1%  iliares  34 (15)  prios, torácicos  23 (10)  15 (7)	30 (14)  8 (4)  3 (1)  5 (2)  nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1%  19 (9) y medias 12 (5) 9 (4)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  tinicos  3 (1)  8 (4)	0 (0) 12 (5) 3 (1) 14 (6) 0 (0) 5 (2) 0 (0) <1%	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33) 19 (6) 19 (6) 4 (1) 80 (27) 17 (6)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4) 11 (44) <1% 56 (20) 9 (3)	4 (1) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1%	0 (0)  <1% 0 (0)  0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  0 (0)  0 (0)  0 (0)  0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipotalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepato Hiperbilirrubinemia* Trastornos respirato Tos* Trastornos respirato Tos* Trastornos respirato Tos* Trastornos respirato Tos* Tosasas Trastornos respirato Tos* Tosasas Trastornos respirato Tos* Tosasas Rinorrea*	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de le 24 (11) 9 (4) 16 (7)  esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1%  climes 34 (15)  orios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutriciór 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  ttinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)	<1%  0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1%  4 (2) 0 (0)	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)	21 (8) 5 (2) 5 (2)  <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4) 11 (44)  <1%  56 (20) 9 (3) 6 (2)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparata aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgía* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepatob Hiporialirubinemia* Trastornos respirato Tosse Tosse Tosse Tosse Tosse Tipastornos respirato	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7)  esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1%  illiares 34 (15)  prios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0) 0 (0)	30 (14)  8 (4)  3 (1)  5 (2)  nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1%  19 (9) y medias 12 (5) 9 (4)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  tinicos  3 (1)  8 (4)	0 (0) 12 (5) 3 (1) 14 (6) 0 (0) 5 (2) 0 (0) <1%	25 (9) 5 (2) <1% 12 (4) 0 (0) 0 (0) 98 (33) 19 (6) 19 (6) 4 (1) 80 (27) 17 (6)	21 (8) 5 (2) 5 (2) <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4) 11 (44) <1% 56 (20) 9 (3)	4 (1) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1%	0 (0)  <1% 0 (0)  0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  0 (0)  0 (0)  0 (0)  0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor Trastornos hepatob Hiperbilirrubinemia* Trastornos respirato Tos* Disnearea* Embolia pulmonarea* Ernstornos vascular	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1%  illiares 34 (15) prios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0) 0 (0) es	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  trinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1%  4 (2) 0 (0) 0 (0)	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)	21 (8) 5 (2) 5 (2) 5 (2)  43 (15) 12 (4) 11 (44)  56 (20) 9 (3) 6 (2) 0 (0)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 1 (1) 0 (0) <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgía* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepatob Hipotilirubinemia* Trastornos respirato Tos* Tos* Tos* Tos* Tos* Tos* Tos* Tos	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1% illiares 34 (15) prios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0) 0 (0) es 8 (4)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0) <1%	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  ttinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)  5 (2)	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1%  <1%  <1%  <1%	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)  7 (2)	21 (8) 5 (2) 5 (2)  <1% 0 (0) <1% 43 (15) 12 (4) 11 (44)  <1%  56 (20) 9 (3) 6 (2)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1% 0 (0)  <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía pepriférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos nepatob Hiperbilirrubinemia* Trastornos respirato Tos* Disneae* Embolia pulmonar* Embolia pulmonar* Trastornos vascular Trombosis venosa profunda** Neoplasias benigna	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1% illiares 34 (15) prios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0) 0 (0) es 8 (4)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0) <1%	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  ttinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)  5 (2)	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1%  <1%  <1%  <1%	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)  7 (2)	21 (8) 5 (2) 5 (2) 5 (2)  43 (15) 12 (4) 11 (44)  56 (20) 9 (3) 6 (2) 0 (0)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 1 (1) 0 (0) <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatía peeriférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipofosfatemia* Deshidratación Hipofosfatemia* Deshidratación Mialgia* Dolor musculoesquelética* Trastornos hepatob Hiperbilirrubinemia* Trastornos respirato Tos* Trastornos respirato Tos* Trastornos vascular Trantornos vascular Trastornos vascular Trastornos vascular Trastornos vascular Trastornos vascular Trombosis venosa profunda* Meoplasias benigna Sindrome	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1% illiares 34 (15) prios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0) 0 (0) es 8 (4)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0) <1%	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  ttinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)  5 (2)	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1%  <1%  <1%  <1%	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)  7 (2)	21 (8) 5 (2) 5 (2) 5 (2)  43 (15) 12 (4) 11 (44)  56 (20) 9 (3) 6 (2) 0 (0)	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 1 (1) 0 (0) <1%	0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Parestesias Neuropatia periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepato Hiportimubinemia* Trastornos respirato Tos* Biliportimubinemia* Trastornos respirato Tos* Embolia pulmonardia* Trastornos vasculos Trastornos vasculos Rinorrea* Embolia pulmonardia* Trastornos vasculos Rinorrea* Sindrome mielodisplásicodia*	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11)  9 (4)  16 (7)  esqueléticos y  0 (0)  7 (3)  -1 %  diliares  34 (15)  prios, torácicos  23 (10)  15 (7)  0 (0)  0 (0)  es  8 (4)  s, malignas y n  5 (2)	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0) <1% o especifi 0 (0)	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  tinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)  5 (2)  cadas (incluye	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1% 4 (2) 0 (0) 0 (0)  <1%  ndo quist 0 (0)	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)  7 (2)  es y pólipos)  3 (1)	21 (8) 5 (2) 5 (2)  5 (2) 43 (15) 12 (4) 11 (44)  56 (20) 9 (3) 6 (2) 0 (0)  1%	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 4 (1)  4 (1)  <1%	0 (0)  <1% 0 (0)  0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0)  0 (0) 0 (0)  0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0)
Parestesias Neuropatia pepriférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de asparato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculares* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos hepatob Tirastornos hepatob Tirastornos nespirate Tos* Trastornos respirate Tos* Rinorrea* Embolia pulmonarde Trastornos vascular Embolia pulmonarde Trastornos vascular Sinorrea Embolia pulmonarde Trastornos vascular Sinorrea Embolia pulmonarde Trastornos vascula Sinorrea Embolia pulmonarde Trastornos vascula Sinorrea Embolia pulmonarde Trastornos vascula Sinorrea Sinorrea Meoplasias benigna Sindrome mielodisplásicode volta: Las reacciones as cuenta solo una vez.	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11)  9 (4)  16 (7)  esqueléticos y  0 (0)  7 (3)  -1 %  filiares  34 (15)  prios, torácicos  23 (10)  15 (7)  0 (0)  0 (0)  es  8 (4)  s, malignas y n  5 (2)  diversas se clasific	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutrición 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0) <1% o especifi 0 (0) can según	5 (2)  8 (4)  6 (3)  16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  tinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)  5 (2)  cadas (incluye  <1%  MedDRA v15.1.	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  <1%  4 (2) 0 (0) 0 (0)  <1%  ndo quist 0 (0)  Un paciente	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)  7 (2)  se y pólipos)  3 (1)  e con múltiples o	21 (8)  5 (2)  5 (2)  5 (2)  43 (15)  12 (4)  11 (44)  56 (20)  9 (3)  6 (2)  0 (0)  <1%  0 (0)  currencias	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 4 (1)  <1% de una reacción	0 (0)  <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) adversa s
Parestesias Neuropatía periférica** Dolor de cabeza* Investigaciones Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de aspartato aminotransferasa* Trastornos del meta Hipokalemia Deshidratación Hipofosfatemia* Trastornos musculo Espasmos musculores* Mialgia* Dolor musculoesquelético* Trastornos nepatob Hiperbilirrubinemia* Trastornos respirato Tos* Disneae* Embolia pulmonar*de Trinostoros venosa profunda** Trombosis venosa profunda** Neoplasias benigna Sindrolosiplásico** Neoplasias benigna Sindrolosis cábos Indrolosis plásico** Neoplasias benigna Sindrolosis cábos Indrolosis plásico** Neoplasias benigna Sindrolosis cábos Indrolosis Las reacciones ac Nota: Las	34 (15)  11 (5)  16 (7)  13 (6)  bolismo y de la 24 (11) 9 (4) 16 (7) esqueléticos y 0 (0) 7 (3) <1%  iliares 34 (15) orios, torácicos 23 (10) 15 (7) 0 (0) 0 (0) es 8 (4) s, malignas y n 5 (2)  dversas se clasificadurersas emerger	30 (14) 8 (4) 3 (1) 5 (2) nutriciór 13 (6) 5 (2) 15 (7) del tejido <1% 8 (4) <1% 19 (9) y medias 12 (5) 9 (4) 3 (1) 0 (0) <1% o especifi 0 (0) can según tes del trat	5 (2)  8 (4)  6 (3)  1 16 (7)  7 (3)  13 (6)  conectivo  0 (0)  3 (1)  0 (0)  4 (2)  tinicos  3 (1)  8 (4)  0 (0)  0 (0)  5 (2)  cadas (incluye  <1 %  MedDRA v15.1. 1	0 (0)  12 (5) 3 (1) 14 (6)  0 (0)  5 (2) 0 (0)  <1%  4 (2) 0 (0)  <1%  ndo quist 0 (0)  Jn paciente de los pac	25 (9)  5 (2)  <1%  12 (4)  0 (0)  0 (0)  98 (33)  19 (6)  19 (6)  4 (1)  80 (27)  17 (6)  15 (5)  3 (1)  7 (2)  se y pólipos)  3 (1)  e con múltiples o	21 (8)  5 (2)  5 (2)  5 (2)  43 (15)  12 (4)  11 (44)  56 (20)  9 (3)  6 (2)  0 (0)  <1%  0 (0)  currencias	4 (1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)  <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) <1% 4 (1)  <1% de una reacción	0 (0)  <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) <1% 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) <1% 0 (0) adversa s

C routes las resolutiones adversas serias entergentes der tratamento en 1% de dis padientes en en grupo de manienimiento con Lenaldomida y > 1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de manienimiento con placebo.

d Nota al pie "a" no aplicable.

e Nota al pie "b" no aplicable.

@ Reacciones adversas en las que al menos una resultó fatal.

% Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos ratales). # Se consideran enumeradas todas las reacciones adversas en Infecciones e infestaciones, excepto las infecciones raras de interés para зания ришпиа. Términos incluidos en las siguientes reacciones adversas (según TEAE PTs relevantes incluidos en los GRUPOS 1 y 2 [según MedDRA 15.1]): , ponía: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por Pneumocystis jiroveci, neumonía, neumonía por Klebsiella, neumonía por legionella, neumonia por mycoplasma, neumonia neumocócica, neumonia estreptocócica, neumonia viral, trastorno pulmonar, neumonitis. Sepsis: sepsis bacteriana, sepsis neumocócica, sepsis, shock séptico, sepsis estafilicócica. Neuropatia periférica: neuropatia periférica, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia. Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis, trombosis, trombosis venosa.

e evaluaron los datos de 703 pacientes en dos estudios que recibieron al menos una dosis de Lenalidomida/dexametasona

En el grupo de tratamiento con Lenalidomida/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron al menos una interrupción de dosis con o sin una reducción de dosis de Lenalidomida en comparación con 199 (57%) en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de dosis con o sin una reducción de dosis, 50% en el grupo de tratamiento con Lenalidomida/dexametasona tuvo al menos una interrupción de dosis adicional con o sin una reducción de dosis en comparación con 21% en el grupo de tratamiento con placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversas grado 3/4 fueron más frecuentes en pacientes que recibieron la combinación de Lenalidomida/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona. Las **Tablas 14, 15 y 16** detallan las reacciones adversas reportadas para los grupos Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona.

Sistema corporal Reacción adversa	Lenalidomida/dex (N=353)	Placebo/dex (N=350)
	n (%)	n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		(-)
Neutropenia <sup>%</sup>	149 (42)	22 (6)
Anemia®	111 (31)	83 (24)
Trombocitopenia®	76 (22)	37 (11)
Leucopenia	28 (8)	4 (1)
Linfopenia	19 (5)	5 (1)
<u>Trastornos generales v alteraciones en el lugar de a</u>		1.10 (10)
Fatiga Fiebre	155 (44) 97 (27)	146 (42) 82 (23)
Edema periférico	93 (26)	74 (21)
Dolor en el pecho	29 (8)	20 (6)
Letargo	24 (7)	8 (2)
Trastornos gastrointestinales	24 (//	8 (2)
Constipación	143 (41)	74 (21)
Diarrea <sup>®</sup>	136 (39)	96 (27)
Náuseas®	92 (26)	75 (21)
Vómitos®	43 (12)	33 (9)
Dolor abdominal®	35 (10)	22 (6)
Boca seca	25 (7)	13 (4)
Trastornos musculoesqueléticos v del teiido conect	iyo	
Calambre muscular	118 (33)	74 (21)
Dolor de espalda	91 (26)	65 (19)
Dolor óseo	48 (14)	39 (11)
Dolor en extremidades	42 (12)	32 (9)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23)	59 (17)
Temblor	75 (21)	26 (7)
Disgeusia	54 (15)	34 (10)
Hipoestesia Neuropatíaª	36 (10) 23 (7)	25 (7) 13 (4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	23 (/)	13 (4)
Disnea	83 (24)	60 (17)
Nasofaringitis	62 (18)	31 (9)
Faringitis	48 (14)	33 (9)
Bronquitis	40 (11)	30 (9)
Infecciones <sup>b</sup> e infestaciones		00 (0)
Infección del tracto respiratorio superior	87 (25)	55 (16)
Neumonía®	48 (14)	29 (8)
Infección urinaria	30 (8)	19 (5)
Sinusitis	26 (7)	16 (5)
Trastornos de la piel v del sistema subcutáneo		
Erupción <sup>c</sup>	75 (21)	33 (9)
Aumento de sudoración	35 (10)	25 (7)
Piel seca	33 (9)	14 (4)
Prurito	27 (8)	18 (5)
Trastornos del metabolismo v de la nutrición	F5 (40)	0.4 (4.0)
Anorexia	55 (16)	34 (10)
Hipokalemia Hipokalemia	48 (14) 31 (9)	21 (6) 10 (3)
Hipocalcemia Disminución del apetito	24 (7)	10 (3)
Deshidratación	24 (7)	15 (4)
Hipomagnesemia	23 (7)	10 (3)
Investigaciones	24 (/)	10 (3)
Disminución de peso	69 (20)	52 (15)
Trastornos oculares	03 1201	32 (19)
Visión borrosa	61 (17)	40 (11)
	DI (1/)	40 (11)
Trastornos vasculares	20. (0)	45 (4)
Trombosis venosa profunda <sup>%</sup>	33 (9)	15 (4)

Irombosis venosa profunda™	33 (9)	15 (4)
Hipertensión	28 (8)	20 (6)
Hipotensión	25 (7)	15 (4)
Tabla 15: Reacciones adversas grado 3 o 4 noti proporción de pacientes con MM e	ificadas en ≥ 2% de pacientes y con entre los grupos Lenalidomida/dex y	
Sistema corporal	Lenalidomida/dex	Placebo/dex
Reacción adversa	(N=353)	(N=350)
	n (%)	n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia <sup>%</sup>	118 (33)	12 (3)
Trombocitopenia®	43 (12)	22 (6)
Anemia <sup>®</sup>	35 (10)	20 (6)
Leucopenia	14 (4)	<1%
Linfopenia	10 (3)	4 (1)
Neutropenia febril <sup>%</sup>	8 (2)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de		
Fatiga	23 (7)	17 (5)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda%	29 (8)	12 (3)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía <sup>®</sup>	30 (8)	19 (5)
Infección urinaria	5 (1)	<1%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipokalemia	17 (5)	5 (1)
Hipocalcemia	13 (4)	6 (2)
Hipofosfatemia	9 (3)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	S	
Embolismo pulmonar®	14 (4)	<1%
Distrés respiratorio®	4 (1)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conec	ctivo	
Debilidad muscular	20 (6)	10 (3)
Trastornos gastrointestinales	•	
Diarrea®	11 (3)	4 (1)
Constipación	7 (2)	<1%
Náuseas <sup>®</sup>	6 (2)	<1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular®	13 (4)	4 (1)
Taquicardia	6 (2)	<1%
Insuficiencia cardíaca congestiva®	5 (1)	<1%
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (3)	<1%
Mareos	7 (2)	<1%
Trastornos oculares		
Catarata	6 (2)	<1%
Catarata unilateral	5 (1)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		1.7
Depresión	10 (3)	6 (2)

Trastornos psiquiátricos		
Depresión	10 (3)	6 (2)
Tabla 16: Reacciones adversas serias notificada de pacientes con MM entre	s en ≥ 1% de pacientes y con una dif e los grupos Lenalidomida/dex y plac	
Sistema corporal Reacción adversa	Lenalidomida/dex (N=353) n (%)	Placebo/dex (N=350) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia febril%	6 (2)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda%	26 (7)	11 (3)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía <sup>®</sup>	33 (9)	21 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínic	os	
Embolismo pulmonar®	13 (4)	<1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular®	11 (3)	<1%
Insuficiencia cardíaca congestiva®	5 (1)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular®	7 (2)	<1%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea <sup>®</sup>	6 (2)	<1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido con	ectivo	
Dolor óseo	4 (1)	0 (0)
En Tablas 14, 15 y 16:		

Se debe tener en cuenta la duración media de exposición al comparar la frecuencia de reacciones adversas entre ambos grupos de tratamiento (44 semanas para los pacientes tratados con Lenalidomida/ dexametasona y 23 semanas para los

Otras reacciones adversas: MM después de al menos una terapia previa v MMRD -Terapia combinada con Lenalidomida Infecciones e infestaciones: infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl. quistes y pólipos): leucemia mieloide aguda, sindrome mielodisplásico, leucemia quida de células T sindrome de lieie turges! nia aguda de células T, síndrome de lisis tumoral. nos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune, trastornos hemorrágicos, os cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho, vasculitis, isquemia, isquemia periférica, trombosis

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), glosodinia, estomatitis, disfagia, colitis, tiflitis.

Trastornos hepatobiliares: fallo hepático, colestasis. rnos nepatobiliares: talio nepatico, colestasis. rnos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos,

equilibrio, síncope, hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio. Trastornos psiquiátricos: cambios de humor, alucinaciones, pérdida de la libido. ornos renales y urinarios: hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria, síndrome de Falconi adquirido, necrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: inflamación de las articulaciones, mialgia.

Exploraciones complementarias: aumento de la proteína C reactiva.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel, urticaria, eccema, eritema, decoloración

Un total de 148 pacientes recibieron al menos una dosis de 10 mg de Lenalidomida en el estudio clínico en pacientes con

de la sangre y del sistema linfático, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. 46/148). La **Tabla 17** detalla las reacciones adversas informadas en ≥ 5% de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio. La **Tabla 18** resume las reacciones adversas grado 3 y 4 observadas con mayor frecuencia, independientemente recuentemente las reacciones adversas relacionadas con el medicamento de aquellas relacionadas con la enfermedad

Tabla 17: Reacciones adversas notificadas en ≥ 5% de los pacientes tratados con Lenalidomida en el estudio de

Sistema de órganos Reacción adversaª	10 mg (N=148)
Pacientes con al menos una reacción adversa	148 (100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	146 (100)
Trombocitopenia	04 (04)
Neutropenia	91 (61)
Anemia Anemia	87 (59)
	17 (11)
Leucopenia	12 (8)
Neutropenia febril	8 (5)
Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo	
Prurito	62 (42)
Erupción	53 (36)
Piel seca	21 (14)
Contusión	12 (8)
Sudoración nocturna	12 (8)
Aumento de sudoración	10 (7)
Equimosis	8 (5)
Eritema	8 (5)
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	72 (49)
Constipación	35 (24)
Náuseas	35 (24)
Dolor abdominal	18 (12)
Vómitos	15 (10)
Dolor abdominal superior	12 (8)
Boca seca	10 (7)
Heces blandas	9 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	•
Nasofaringitis	34 (23)
Tos	29 (20)
Disnea	25 (17)
Faringitis	23 (16)
Epistaxis	22 (15)

Disnea de esfuerzo

Rinitis	10 (7)
Bronquitis	9 (6)
rastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Fatiga	46 (31)
Fiebre	31 (21)
Edema periférico	30 (20)
Astenia	22 (15)
Edema	15 (10)
Dolor	10 (7)
Calambre muscular	9 (6)
Dolor en el pecho	8 (5)
rastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	, , ,
Artralgia	32 (22)
Dolor de espalda	31 (21)
Calambre muscular	27 (18)
Dolor en extremidad	16 (11)
Mialgia	13 (9)
Edema periférico	12 (8)
rastornos del sistema nervioso	
Mareos	29 (20)
Dolor de cabeza	29 (20)
Hipoestesia	10 (7)
Disgeusia	9 (6)
Neuropatía periférica	8 (5)
nfecciones e infestaciones	i '
Infección del tracto respiratorio superior	22 (15)
Neumonía	17 (11)
Infección urinaria	16 (11)
Sinusitis	12 (8)
Celulitis	8 (5)
rastornos del metabolismo y de la nutrición	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •
Hipokalemia	16 (11)
Anorexia	15 (10)
Hipomagnesemia	9 (6)
nvestigaciones	
Aumento de alanina aminotransferasa	12 (8)
rastornos psiquiátricos	
Insomnio	15 (10)
Depresión	8 (5)
rastornos renales y urinarios	1
Disuria	10 (7)
rastornos vasculares	
Hipertensión	9 (6)
rastornos endócrinos	
Hipotiroidismo adquirido	10 (7)
rastornos cardíacos	
Palpitaciones	8 (5)
Según MedDRA. El sistema de órganos y las reacciones adversas se enumeran en o múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.	rden descendente de frecuencia. Un paciente d
Tabla 18: Reacciones adversas¹ grado 3 y 4 observadas con mayor frecu con el tratamiento con Lenalidomida en el estudio clínico	

Reacción adversa <sup>2</sup>	10 mg (N=148)
Pacientes con al menos una reacción adversa grado 3 o 4	131 (89)
Neutropenia	79 (53)
Trombocitopenia	74 (50)
Neumonía	11 (7)
Erupción	10 (7)
Anemia	9 (6)
Leucopenia	8 (5)
Fatiga	7 (5)
Disnea	7 (5)
Dolor de espalda	7 (5)
Neutropenia febril	6 (4)
Náuseas	6 (4)
Diarrea	5 (3)
Fiebre	5 (3)
Sepsis	4 (3)
Mareos	4 (3)
Granulocitopenia	3 (2)
Dolor en el pecho	3 (2)
Embolia pulmonar	3 (2)
Distrés respiratorio	3 (2)
Prurito	3 (2)
Pancitopenia	3 (2)
Calambre muscular	3 (2)
Infección respiratoria	2 (1)
Infección del tracto respiratorio superior	2 (1)
Astenia	2 (1)
Falla multiorgánica	2 (1)
Epistaxis	2 (1)
Hipoxia	2 (1)
Derrame pleural	2 (1)
Neumonitis	2 (1)
Hipertensión pulmonar	2 (1)
Vómitos	2 (1)

Reacciones adversas con frecuencia ≥1% en el grupo de 10 mg. Grados 3 y 4 según los criterios de toxicidad versión 2 del Instituto Según MedDRA. Un paciente con múltiples ocurrencias de una reacción adversa se cuenta solo una vez.

Dolor de cabeza

En otros estudios clínicos en pacientes con SMD, se reportaron las siguientes reacciones adversas serias (independientemente de la relación con el tratamiento del estudio) no descriptas en las **Tablas 17 o 18**:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica por anticuerpos calientes, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardiacos: insuficiencia cardiaca congestiva, librilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardiaca congestiva, librilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, paro cardioresperitarion, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, oradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricula Trastornos del oído y del laberinto: vértigo Trastornos endócrinos: enfermedad de Basedow

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipo colónico, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hernia obstructiva inguinal, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis debido a obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia digestiva alta, dispepsia, dolor dental. ue miesurio deigado, nemorragia digestiva aira, dispepsia, dolor dental. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor rastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis, colecistitis aguda, insuficiencia hepática.

Tastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad. Infecciones e infestaciones: bacteriemia, infección de la línea central, infección por clostridios, infección del oído, sepsis por Enterobacter, infección por hongos, infección viral por herpes NOS, influenza, infección renal, sepsis por Klebsiella, neumonía lobular, infección renal, infección viral por herpes NOS, influenza, infección renal, sepsis por Klebsiella, neumonía lobular, infección localizada, infección oral, infección por Pseudomonas, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis, infecciones bacterianas, viricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas).

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento: Tractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura vertebral ervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia posprocedimiento, fractur vestigaciones: aumento de creatinina en sangre, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática anormales

nos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia, hiperglucemia, disminución áticos v del teiido conectivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello. eoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda. carcinoma broncoalveola áncer de pulmón metastásico, linfoma, cáncer de próstata metastásico Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, nivel de conciencia deprimido, disartria, migraña, compresión de la médula espinal, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio rastornos psiquiátricos: estado de confusión rastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculo ureteral, masa renal.

rastornos del sistema reproductor y de las mamas: dolor pélvico rastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos; bronquitis, enfermedad obstructiva de las vías aéreas crónica exacerbada, nsuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancias. Tastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrofilica febril aguda. Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno aórtico, isquemia, tromboflebitis infoma de Células del Manto (LCM) ntes recibieron al menos una dosis de Lenalidomida en el estudio en LCM.

La Tabla 19 detalla las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación ci tratamiento con Lenalidomida. La duración media del tratamiento fue de 95 días (1-1002 días). Setenta y ocho pada (68%) recibieron 3 o más ciclos de terapia, 53 d(4%) 6 o más ciclos y 26 (19%) 12 o más ciclos. Debido a reacciones adve 6 pácientes (57%) interrumpieron la dosis al menós una vez y 51 (38%) redújeron la dosis al menos una vez. Interrumpiero el tratamiento 26 pacientes (19%) debido a reacciones adversas Tabla 19: Reacciones adversas (≥ 10%) o reacciones adversas grado 3/4 (en al menos 2 pacientes) en LCM

Sistema corporal Reacción adversa	Todas las reacciones adversas¹ (N=134)	Reacciones adversas grado 3/4² (N=134)
Trastornos generales y alteraciones en el luga	n (%)	n (%)
Fatiga	45 (34)	9 (7)
Fiebres	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0
Astenia <sup>\$</sup>	19 (14)	4 (3)
Deterioro general de la salud física	3 (2)	2 (1)
Trastornos gastrointestinales	3 (2)	2 (1)
Diarrea <sup>\$</sup>	42 (31)	8 (6)
Náuseas <sup>s</sup>	40 (30)	1 (<1)
Constipación	21 (16)	1 (<1)
Vómitos <sup>s</sup>	16 (12)	1 (<1)
Dolor abdominals	13 (10)	5 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido co		5 (4)
Dolor de espalda		2 (1)
Espasmos musculares	18 (13) 17 (13)	1 (<1)
Espasmos musculares Artralgia	17 (13)	2 (1)
Artraigia Debilidad muscular <sup>s</sup>		2 (1)
	8 (6)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastín		1 47.4
Tos Disnea <sup>s</sup>	38 (28)	1 (<1)
	24 (18)	8 (6)
Derrame pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3 (2)	2 (1)
Embolia pulmonar	3 (2)	2 (1)
Distrés respiratorios	2 (1)	2 (1)
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0
Infecciones <sup>b</sup> e infestaciones	10(10)	10.60
Neumonía <sup>@\$</sup>	19 (14)	12 (9)
Infección del tracto respiratorio superior	17 (13)	0
Celulitis <sup>\$</sup>	3 (2)	2 (1)
Bacteriemia <sup>\$</sup>	2 (1)	2 (1)
Sepsis estafilocócica	2 (1)	2 (1)
Infección urinarias	5 (4)	2 (1)
Trastornos de la piel y del sistema subcutáneo		
Erupción*	30 (22)	2 (1)
Prurito	23 (17)	1 (<1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Trombocitopenia%\$	48 (36)	37 (28)
Anemia <sup>s</sup>	41 (31)	15 (11)
Leucopenia <sup>\$</sup>	20 (15)	9 (7)
Linfopenia	10 (7)	5 (4)
Neutropenia febril	8 (6)	8 (6)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		· ·
Disminución del apetito	19 (14)	1 (<1)
Hipokalemia	17 (13)	3 (2)
Deshidratación <sup>\$</sup>	10 (7)	4 (3)
Hipocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hiponatremia	3 (2)	3 (2)
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal <sup>s</sup>	5 (4)	2 (1)
Trastornos vasculares		
Hipotensión <sup>@\$</sup>	9 (7)	4 (3)
Trombosis venosa profunda <sup>\$</sup>	5 (4)	5 (4)
Neoplasias benignas, malignas y no especifica	idas (incluyendo quistes y pólipos)	` '
Exacerbación tumoral	13 (10)	0
Carcinoma de células escamosas de piel <sup>\$</sup>	4 (3)	4 (3)
Investigaciones		
Disminución de peso	17 (13)	1 0

ciones adversas en el estudio de LCM: todas las reacciones adversas emergentes de tratamiento que ocurrieron en ≥10% de los pacientes. Reacciones adversas grado 3/4 en el estudio de LCM: todas las reacciones adversas grado 3/4 emergentes del tratamiento que leacciones adversas grado serias en el estudio de LCM: todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en o más pacientes. Reacciones adversas donde al menos una resultó fatal. Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si el resultado fue fatal, se incluye con los casos Se consideran incluidas todas las reacciones adversas de erupción.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en otras indicaciones, incluyendo otro estudio de LCM y que no se describieron anteriormente en pacientes tratados con Lenalidomida en monoterapia para LCM: Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio (incluido infarto agudo de miocardio), taquicardia

supraventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

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

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio, sinusitis, nasofaringitis, herpes oral, colitis por Clostridium difficile, espsis, infecciones bacterianas, viricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor en las extremidades.

Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, dolor de cabeza, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, letargo. astornos psiquiátricos: insomnio astornos de la piel y del tejido subcutáneo: piel seca, sudoración nocturna.

Trastornos de la sangre y del tejido subcutáneo: piel seca, sudoración nocturna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia.

Trastornos de la metabolismo y de la nutrición: pérdida de peso.

Neoplasias benignas, malignas y no específicadas (incluyendo quistes y pólipos): carcinoma de células basales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: sindrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embolia pulmonar.

Linfoma Folicular (LF) y Linfoma de la Zona Marginal (LZM)

La seguridad de Lenalidomida/rituximab se evaluó en dos estudios clínicos (Estudios 7 y 8). Los pacientes tenían ≥ 18 años, ECOG PS ≤ 2, RAN ≥ 1000 células/mm³ y plaquetas ≥ 75000/mm³ (a menos que sea secundaria a la afectación de la médula dosea por linforma), hemopolobina ≥ 8 g/dl., AST y ALT ≤ 3xLSN (a menos que sea haya documentado compromiso hepático con linfoma y Clor ≥ 30 ml/min). No fueron elegibles los pacientes con HIV activo y hepatitis B o C.

En el Estudio 7, el 88,1% de los pacientes completaron al menos 6 ciclos de Lenalidomida/rituximab y el 71% 12 ciclos.

En el Estudio 8, el 62,2% de los pacientes completaron al menos 6 ciclos de Lenalidomida/rituximab y el 30,6% 12 ciclos.

En 6 pacientes (1,5%) que recibieron Lenalidomida/rituximab ocurrieron reacciones adversas fatales como paro cardiorrespiratorio, arritmia, insuficiencia cardiopulmonar, sindrome de disfunción múltioria, espeis y daño renal agudo.

En 26% de los pacientes que recibieron Lenalidomida/rituximab en el Estudio 7 ocurrieron reacciones adversas serias y en 29% en el Estudio 8. La reaccion adversa seria más frecuente que ocurrié en ≥ 2,5% de los pacientes en el grupo Lenalidomida/rituximab fue neutropenia febril (3%). La interrupción permanente de Lenalidomida orituximab debido a una Lenalidomida/rituximab fue neutropenia febril (3%). La interrupción permanente de Lenalidomida o rituximab debido a una reacción adversa ocurrió en el 14,6% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab. La reacción adversa más frecuente (en al menos 1%) que requirió la interrupción permanente de Lenalidomida o rituximab La reacción adversa más frecuente (en al menos 1%) que requirió la interrupción permanente de Lenalidomida o rituximab lue neutropenia (4,8%). Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes fueron neutropenia (48%), fatiga (37%), diarrea (32%), constipación (27%), náuseas (21%) y tos (20%).

Tabla 20: Reacciones adversas de todos los grados (≥ 5%) o grado 3/4 (≥ 1%) en pacientes con FL y MZL con una

n (%)  23 (13)  8 (4,4) 6 (3,3) 5 (2,8) 7 (3,9) 6 (3,3) 4 (2,2)  1 (<1)  40 (22) 17 (9) 8 (4,4) 8 (4,4) 14 (8) 1 (<1)  11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9) 9 (5)	88 (50) 12 (1,1) 88 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 1 (<1) 1 (<1)	(N=180)n ( 4 (2,2) 0 (0) 4 (2,2) 0 (0) 1 (<1) 0 (0) 0 (0)  23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 1 (<1) 0 (0)
8 (4,4) 6 (3,3) 5 (2,8) 7 (3,9) 6 (3,3) 4 (2,2) 1 (<1) 40 (22) 17 (9) 8 (4,4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4)	1 (<1) 6 (3,4) 0 (0) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1) 88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	0 (0) 4 (2,2) 0 (0) 1 (<1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
8 (4,4) 6 (3,3) 5 (2,8) 7 (3,9) 6 (3,3) 4 (2,2) 1 (<1) 40 (22) 17 (9) 8 (4,4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4)	1 (<1) 6 (3,4) 0 (0) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1) 88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	0 (0) 4 (2,2) 0 (0) 1 (<1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
6 (3,3) 5 (2,8) 7 (3,9) 6 (3,3) 4 (2,2)  1 (<1)  40 (22) 17 (9) 8 (4,4) 8 (4,4) 14 (8) 1 (<1)  11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	6 (3,4) 0 (0) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 2 (1,1)  1 (<1)  88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 5 (2,8) 1 (<1) 1 (<1)	4 (2,2) 0 (0) 1 (<1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 1 (<1) 0 (0)
5 (2.8) 7 (3.9) 6 (3.3) 4 (2.2)  1 (<1) 40 (22) 17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4)	0 (0) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 2 (1,1)  1 (<1)  88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8)  2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	0 (0) 1 (<1) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 23 (13) 3 (1.7) 1 (<1) 2 (1.1) 1 (<1) 0 (0)
7 (3.9) 6 (3.3) 4 (2.2) 1 (<1) 40 (22) 17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4) 17 (9)	1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)  88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	1 (<1) 0 (0) 0 (0) 23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
6 (3,3) 4 (2,2) 1 (<1) 40 (22) 17 (9) 8 (4,4) 8 (4,4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1) 88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	0 (0) 0 (0) 0 (0) 23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 1 (<1)
1 (<1)  40 (22) 17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	88 (50) 12 (7) 8 (4.5) 4 (2.3) 5 (2.8) 5 (2.8) 2 (1.1) 4 (2.3) 1 (<1)	0 (0)  23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 1 (<1) 0 (0)
40 (22) 17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4)	88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
40 (22) 17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4)	88 (50) 12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	23 (13) 3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4)	12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) (2,1) 4 (2,3) 1 (<1)	3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
17 (9) 8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4)	12 (7) 8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) (2,1) 4 (2,3) 1 (<1)	3 (1,7) 1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
8 (4.4) 8 (4.4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2.8) 8 (4.4)	8 (4,5) 4 (2,3) 5 (2,8) 5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1) 1 (<1)	1 (<1) 2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
8 (4,4) 14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	4 (2.3) 5 (2.8) 5 (2.8) 2 (1.1) 4 (2.3) 1 (<1)	2 (1,1) 2 (1,1) 1 (<1)
14 (8) 1 (<1) 11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	5 (2,8) 5 (2,8) 2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1) 1 (<1)	2 (1,1) 1 (<1)
11 (6) 5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	2 (1,1) 4 (2,3) 1 (<1)	0 (0)
5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	4 (2,3) 1 (<1) 1 (<1)	
5 (2,8) 8 (4,4) 17 (9)	4 (2,3) 1 (<1) 1 (<1)	
8 (4,4)	1 (<1)	
17 (9)	1 (<1)	0 (0)
		1 (<1)
		0 (0)
0 (0)	0 (0)	0 (0)
1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
2 (1,1)	4 (2,3)	2 (1,1)
35 (19)	1 (<1)	0 (0)
8 (4,4)	2 (1,1)	1 (<1)
8 (4,4)	0 (0)	0 (0)
1 (<1)	4 (2,3)	1 (<1)
0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
1 (<1)	2 (1,1)	0 (0)
41 (23)	5 (2,8)	0 (0)
25 (14) 20 (11)	0 (0)	0 (0)
13 (7)	0 (0)	0 (0)
5 (2,8)	0 (0)	0 (0)
7 (3,9)	0 (0)	0 (0)
14 (8)	5 (2,8)	2 (1,1)
9 (5)	2 (1,1)	0 (0)
6 (3,3)	0 (0)	0 (0)
0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
9 (5)	1 (-1)	1 (-1)
9 (5)	1 (<1)	1 (<1) 0 (0)
	-\''	
0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
0.(0)	0 (4.4)	0 (0)
0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
	2 (1,1)	1 (<1)
22 (19)	1 (<1)	3 (1,7)
33 (18) 27 (15)	2 (1,1)	1 (<1)
27 (15)	0 (0)	0 (0)
27 (15) 19 (11) 16 (9)	0 (0)	0 (0)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4)	0.70\	0 (0)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6)	0 (0)	0 (0)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4)	0 (0)	0 (0)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6) 7 (3,9)	0 (0)	- (5)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6)		4 4 4
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6) 7 (3,9)	O (0)	1 (<1)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6) 7 (3,9)  11 (6)	0 (0) 0 (0) 3 (1,7)	1 (<1)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6) 7 (3,9) 11 (6) 15 (8)	0 (0) 0 (0) 3 (1,7) 5 (2,8)	2 (1,1)
27 (15) 19 (11) 16 (9) 8 (4,4) 10 (6) 7 (3,9)  11 (6)	0 (0) 0 (0) 3 (1,7)	
	7 (3,9)	0.47

olo una vez.

Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento en >5% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab (grupo control).

Todas las reacciones adversas grado 3 o 4 emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab (grupo control).

Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en >1% de los pacientes en el grupo de Lenalidomida/rituximab y >1% de mayor frecuencia (%) en el grupo de placebo/rituximab (grupo control).

Reacciones adversas serias reportadas.

Reacciones adversas en las que al menos una se consideró potencialmente fatal (si la reacción fue fatal, se incluye con los casos fatales).
Reacciones adversas para los términos combinados (según los TEAE PT relevantes [según MedDRA versión 21.0]);
Reacciones adversas para los términos combinados (según los trades por relaciones adversas para los términos de la fuer la fu

itorinosis.
El término "tos" incluye: tos y tos productiva.
El término "dolor abdominal" incluye: dolor abdominal y dolor abdominal superior.
El término "dolor abdominal" incluye: dolor abdominal y dolor abdominal superior.
El término "erupción" incluye: erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pruriginosa El término "prurito" incluye: prurito, prurito generalizado, erupción pruriginosa y prurito alérgic

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso en la poscomercialización. Debido a que se informan

de manera voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. tornos gastrointestinales: pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales

nepatitis mixta citolítica/colestásica, alteración transitoria de las pruebas de laboratorio hepáticas, falla hepático agudo Trastornos del sistema immunitario: angioedema, anafilaxia, enfermedad injerto contra huésped aguda (después de trasplante hematopoyético alogénico), rechazo del trasplante de órganos sólidos.

Infecciones e infestaciones: infecciones virales, reactivación viral (como virus de hepatitis B y herpes zoster), leucoencefalopatía Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): síndrome de lisis tumoral, reacción de

exacerbación tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: hemofilia adquirida. stornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis. stornos de la piel y del tejido subcutáneo: sindrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción

No hay ninguna experiencia específica en el manejo de una sobredosis de Lenalidomida en pacientes con MM, SMD, LCM, LF o LZM. En estudios de búsqueda de dosis en pacientes sanos, algunos fueron expuestos a hasta 200 mg y en estudios de dosis única, algunos fueron expuestos a hasta 400 mg. Las reacciones adversas principales informadas fueron prurito, urticaria, erupción cutánea y aumento de transaminasas hepáticas. En estudios clínicos, la toxicidad limitante de la dosis fue neutropenia y trombocitopenia. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros

LUNADIN\*ILENALIDOMIDA: 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.

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

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°: 56.592
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente, Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina. **Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

720 X 500 MM

Fecha de Revisión: Junio 2020

5120-1-D/0420

7/7/2020 10:48:32 a. m.

lunadin propecto-7-7-20.indd 2