



RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LENALIDOMIDA
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	25 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC-PCTFE/AL con 7 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina. 1-LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Buenos Aires, Argentina.
Fabricante, país:	Fabricante del granel, Acondicionador primario. 2- TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionador secundario, Responsable del producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-18-092-R04
Fecha de Inscripción:	23 de noviembre de 2018
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Lenalidomida	25,0 mg
Lactosa monohidratada	285,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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

En combinación con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple.

Limitaciones de uso:

No está indicado ni recomendado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) fuera de los ensayos clínicos controlados.

Contraindicaciones:

Lenalidomida está contraindicada en los siguientes casos:

Mujeres embarazadas.

Lenalidomida puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron Lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de Lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, Lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si el medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo toma, deberá ser informada sobre el posible riesgo para el feto.

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

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Lenalidomida está contraindicada en pacientes que demostraron hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a Lenalidomida.

Precauciones

Insuficiencia renal

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

Trastornos hepáticos

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

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

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

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

Función tiroidea

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

Neuropatía periférica

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacciones alérgicas

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

Reacciones cutáneas graves

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

Intolerancia a la lactosa

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

Análisis de laboratorio

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

Interacciones con otros medicamentos

Los resultados de los estudios *in vitro* de metabolismo humano indican que Lenalidomida no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de Lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

Anticonceptivos orales: No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos

humanos, Lenalidomida, en las diversas concentraciones ensayadas, no indujo los sistemas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4/5. Por lo tanto, no se espera una inducción que conduzca a una menor eficacia de otras drogas, tales como los anticonceptivos hormonales, si Lenalidomida se administrado por sí sola. Sin embargo, se conoce que dexametasona es un inductor débil a moderado del CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas, así como a transportadores. No puede excluirse que la eficacia de los anticonceptivos orales se vea reducida durante el tratamiento. Deben adoptarse medidas eficaces para evitar el embarazo.

Tratamientos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis: Los agentes eritropoyéticos, u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, tales como la terapia de reemplazo hormonal, deben usarse con precaución en pacientes, que reciben Lenalidomida.

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

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

Uso en pacientes pediátricos

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

Uso en pacientes ancianos

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

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

Mieloma Múltiple recientemente dignostigado (NDMM): En general, de los 1613 pacientes en el estudio de NDMM que recibieron tratamiento experimental, el 94% (1521/1613) tenía

65 años o más, mientras que el 35% (561/1613) tenía más de 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Rd continua: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). En general, en todos los grupos de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de EA (por ejemplo, todos los EA, EA Grado 3/4, EA serios) fue mayor en pacientes de mayor edad (> 75 años de edad) que en pacientes más jóvenes (≤ 75 años de edad). Los EA Grado 3 ó 4 en el CSO Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron de manera consistente con una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos el 5%) en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los TEEA Grado 3 ó 4 en los CSO infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, y trastornos renales y urinarios (incluyendo insuficiencia renal) también se informaron poco pero con una frecuencia consistentemente mayor (diferencia <5%) en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros CSO (por ejemplo, trastornos del sistema linfático y de la sangre, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos, trastornos vasculares), se observó una tendencia menos consistente en el aumento de la frecuencia de AE Grado 3/4 en pacientes de mayor edad frente a pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los EA serios generalmente se informaron con una frecuencia mayor en pacientes de mayor edad que en pacientes más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

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

Precauciones adicionales

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

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Riesgo potencial de defectos de nacimiento

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

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

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

Tromboembolia venosa y arterial

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

Efectos indeseables:

Síndromes Mielodisplásicos

Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de Lenalidomida en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de Lenalidomida. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema linfático y de la sangre, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Les siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito

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

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

Clasificación por Sistema y órgano/ 10 mg general		
Término preferente^[a]	(N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148 (100,0)	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
	91	(61,5)
Trombocitopenia	87	(58,8)
Neutropenia	17	(11,5)
Anemia	12	(8,1)
Leucopenia	8	(5,4)
Neutropenia febril		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	62	(41,9)
Prurito	53	(35,8)
Erupción cutánea	21	(14,2)
Piel seca	12	(8,1)
Contusión	12	(8,1)
Sudor nocturno	10	(6,8)
Mayor transpiración	8	(5,4)
Equimosis	8	(5,4)
Eritema		
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	72	(48,6)
Constipación	35	(23,6)
Náuseas	35	(23,6)
Dolor abdominal	18	(12,2)

Clasificación por Sistema y órgano/ 10 mg general		
Término preferente^[a]	(N=148)	
Vómitos	15	(10,1)
Dolor abdominal superior	12	(8,1)
Boca seca	10	(6,8)
Heces blandas	9	(6,1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	34	(23,0)
Nasofaringitis	29	(19,6)
Tos	25	(16,9)
Disnea	23	(15,5)
Faringitis	22	(14,9)
Epistaxis	10	(6,8)
Disnea por esfuerzo	10	(6,8)
Rinitis	9	(6,1)
Bronquitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	46	(31,1)
Pirexia	31	(20,9)
Edema periférico	30	(20,3)
Astenia	22	(14,9)
Edema	15	(10,1)
Dolor	10	(6,8)
Escalofríos	9	(6,1)
Dolor de tórax	8	(5,4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(21,6)
Dolor de espalda	31	(20,9)
Calambre muscular	27	(18,2)
Dolor en las extremidades	16	(10,8)
Mialgia	13	(8,8)
Hinchazón periférica	12	(8,1)

Clasificación por Sistema y órgano/ 10 mg general	
Término preferente^[a]	(N=148)
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	29 (19,6)
Cefalea	29 (19,6)
Hipoestesia	10 (6,8)
Disgeusia	9 (6,1)
Neuropatía periférica	8 (5,4)
Infecciones e infestaciones	
Infección de las vías respiratorias altas	22 (14,9)
Neumonía	17 (11,5)
Infección de las vías urinarias	16 (10,8)
Sinusitis	12 (8,1)
Celulitis	8 (5,4)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Hipopotasemia	16 (10,8)
Anorexia	15 (10,1)
Hipomagnesemia	9 (6,1)
Investigaciones	
Aumento de la alanina aminotransferasa	12 (8,1)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	15 (10,1)
Depresión	8 (5,4)
Trastornos renales y urinarios	
Disuria	10 (6,8)
Trastornos vasculares	
Hipertensión	9 (6,1)
Trastornos endócrinos	
Hipotiroidismo adquirido	10 (6,8)
Trastornos cardíacos	
Palpitaciones	8 (5,4)

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

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

Término preferente^[2]	10 mg (N=148)
Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	131 (88,5)
Neutropenia	79 (53,4)
Trombocitopenia	74 (50,0)
Neumonía	11 (7,4)
Erupción cutánea	10 (6,8)
Anemia	9 (6,1)
Leucopenia	8 (5,4)
Fatiga	7 (4,7)
Disnea	7 (4,7)
Dolor de espalda	7 (4,7)
Neutropenia febril	6 (4,1)
Náuseas	6 (4,1)
Diarrea	5 (3,4)
Pirexia	5 (3,4)
Sepsis	4 (2,7)
Mareos	4 (2,7)
Granulocitopenia	3 (2,0)
Dolor de tórax	3 (2,0)
Embolia pulmonar	3 (2,0)
Dificultad respiratoria	3 (2,0)
Prurito	3 (2,0)
Pancitopenia	3 (2,0)
Calambre muscular	3 (2,0)

Infección de las vías respiratorias	2 (1,4)
Infección de las vías respiratorias altas	2 (1,4)
Astenia	2 (1,4)
Insuficiencia multiorgánica	2 (1,4)
Epistaxis	2 (1,4)
Hipoxia	2 (1,4)
Efusión pleural	2 (1,4)
Neumonitis	2 (1,4)
Hipertensión pulmonar	2 (1,4)
Vómitos	2 (1,4)
Aumento de la transpiración	2 (1,4)
Artralgia	2 (1,4)
Dolor en las extremidades	2 (1,4)
Cefalea	2 (1,4)
Síncope	2 (1,4)

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

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

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

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

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

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos endocrinos: enfermedad de Basedow

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

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

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

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

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

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

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

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

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

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

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

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

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

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

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

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

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

Mieloma Múltiple recientemente diagnosticado

Se evaluaron datos de 1613 pacientes en un estudio de fase 3 de gran magnitud, donde los pacientes recibieron por lo menos una dosis de Lenalidomida con bajas dosis de dexametasona (Rd) administrados durante 2 períodos diferentes (es decir, hasta la progresión de la enfermedad [grupo Rd continua; N =532] o por hasta dieciocho ciclos de

28 días [72 semanas, grupo Rd18; N =540]) o que recibieron melfalán, prednisona y talidomida (grupo MPT; N = 541) durante un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). La mediana de duración del tratamiento en el grupo de Rd continua fue de 80,2 semanas (rango de 0,7 a 246,7) o 18,4 meses (rango de 1,6 a 56,7).

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

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

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

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

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

Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga [%]	173 (32,5)	177 (32,8)	154 (28,5)	39 (7,3)	46 (8,5)	31 (5,7)
Astenia	150 (28,2)	123 (22,8)	124 (22,9)	41 (7,7)	33 (6,1)	32 (5,9)
Pirexia ^c	114 (21,4)	102 (18,9)	76 (14,0)	13 (2,4)	7 (1,3)	7 (1,3)
Dolor de tórax no	29 (5,5)	31 (5,7)	18 (3,3)	<1%	< 1%	< 1%

Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
cardíaco ^f						
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (45,5)	208 (38,5)	89 (16,5)	21 (3,9)	18 (3,3)	8 (1,5)
Dolor abdominal ^{% f}	109 (20,5)	78 (14,4)	60 (11,1)	7 (1,3)	9 (1,7)	< 1%
Dispepsia ^f	57 (10,7)	28 (5,2)	36 (6,7)	<1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda ^c	170 (32)	145 (26,9)	116 (21,4)	37 (7)	34 (6,3)	28 (5,2)
Espasmos musculares ^f	109 (20,5)	102 (18,9)	61 (11,3)	< 1%	< 1%	< 1%
Artralgia ^f	101 (19,0)	71 (13,1)	66 (12,2)	9 (1,7)	8 (1,5)	8 (1,5)
Dolor en los huesos ^f	87 (16,4)	77 (14,3)	62 (11,5)	16 (3,0)	15 (2,8)	14 (2,6)
Dolor en las extremidades ^f	79 (14,8)	66 (12,2)	61 (11,3)	8 (1,5)	8 (1,5)	7 (1,3)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (12,6)	59 (10,9)	36 (6,7)	< 1%	< 1%	< 1%
Dolor de tórax musculoesquelético ^f	60 (11,3)	51 (9,4)	39 (7,2)	6 (1,1)	< 1%	< 1%
Debilidad muscular ^f	43 (8,1)	35 (6,5)	29 (5,4)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Dolor de cuello ^f	40 (7,5)	19 (3,5)	10 (1,8)	< 1%	< 1%	< 1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^c	90 (16,9)	59 (10,9)	43 (7,9)	9 (1,7)	6 (1,1)	3 (0,6)
Nasofaringitis ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infección de las vías urinarias ^f	76 (14,3)	63 (11,7)	41 (7,6)	8 (1,5)	8 (1,5)	< 1%
Infección de las vías respiratorias altas ^{c%f}	69 (13,0)	53 (9,8)	31 (5,7)	< 1%	8 (1,5)	< 1%
Neumonía ^{c@}	93 (17,5)	87 (16,1)	56 (10,4)	60 (11,3)	57 (10,5)	41 (7,6)
Infección de las vías respiratorias [%]	35 (6,6)	25 (4,6)	21 (3,9)	7 (1,3)	4 (0,7)	1 (0,2)
Gripe ^f	33 (6,2)	23 (4,3)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Gastroenteritis ^f	32 (6,0)	17 (3,1)	13 (2,4)	0 (0,0)	< 1%	< 1%

Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Infección de las vías respiratorias bajas	29 (5,5)	14 (2,6)	16 (3,0)	10 (1,9)	3 (0,6)	3 (0,6)
Rinitis ^f	29 (5,5)	24 (4,4)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	3 (0,6)	2 (0,4)
Sepsis ^{c@}	33 (6,2)	26 (4,8)	18 (3,3)	26 (4,9)	20 (3,7)	13 (2,4)
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea ^f	75 (14,1)	52 (9,6)	56 (10,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7,3)	45 (8,3)	22 (4,1)	< 1%	0 (0,0)	< 1%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre^d						
Anemia	233 (43,8)	193 (35,7)	229 (42,3)	97 (18,2)	85 (15,7)	102 (18,9)
Neutropenia	186 (35,0)	178 (33)	328 (60,6)	148 (27,8)	143 (26,5)	243 (44,9)
Trombocitopenia	104 (19,5)	100 (18,5)	135 (25,0)	44 (8,3)	43 (8,0)	60 (11,1)
Neutropenia febril	7 (1,3)	17 (3,1)	15 (2,8)	6 (1,1)	16 (3,0)	14 (2,6)
Pancitopenia	5 (0,9)	6 (1,1)	7 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (22,7)	94 (17,4)	68 (12,6)	< 1%	< 1%	< 1%
Disnea ^{c,e}	117 (22,0)	89 (16,5)	113 (20,9)	30 (5,6)	22 (4,1)	18 (3,3)
Epistaxis ^f	32 (6,0)	31 (5,7)	17 (3,1)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Dolor bucofaríngeo ^f	30 (5,6)	22 (4,1)	14 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Disnea por esfuerzo ^e	27 (5,1)	29 (5,4)	< 5%	6 (1,1)	2 (0,4)	0 (0,0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23,1)	115 (21,3)	72 (13,3)	14 (2,6)	7 (1,3)	5 (0,9)
Hipocalcemia [%]	91 (17,1)	62 (11,5)	38 (7)	35 (6,6)	20 (3,7)	11 (2,0)
Hiper glucemia	62 (11,7)	52 (9,6)	19 (3,5)	28 (5,3)	23 (4,3)	9 (1,7)
Hipocalcemia	57 (10,7)	56 (10,4)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)
Deshidratación [%]	25 (4,7)	29 (5,4)	17 (3,1)	8 (1,5)	13 (2,4)	9 (1,7)
Gota ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus ^{% e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	2 (0,4)

Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	3 (0,6)	1 (0,2)
Hiponatremia ^g	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	13 (2,4)	6 (1,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea	139 (26,1)	151 (28,0)	105 (19,4)	39 (7,3)	38 (7,0)	33 (6,1)
Prurito ^f	47 (8,8)	49 (9,1)	24 (4,4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	147 (27,6)	127 (23,5)	53 (9,8)	4 (0,8)	6 (1,1)	0 (0,0)
Depresión	58 (10,9)	46 (8,5)	30 (5,5)	10 (1,9)	4 (0,7)	1 (0,2)
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^c	55 (10,3)	39 (7,2)	22 (4,1)	30 (5,6)	20 (3,7)	15 (2,8)
Hipotensión ^c	51 (9,6)	35 (6,5)	36 (6,7)	11 (2,1)	8 (1,5)	6 (1,1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caída ^f	43 (8,1)	25 (4,6)	25 (4,6)	< 1%	6 (1,1)	6 (1,1)
Contusión ^f	33 (6,2)	24 (4,4)	15 (2,8)	< 1%	< 1%	0 (0,0)
Trastornos oculares						
Catarata	73 (13,7)	31 (5,7)	5 (0,9)	31 (5,8)	14 (2,6)	3 (0,6)
Catarata subcapsular ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Investigaciones						
Disminución del peso	72 (13,5)	78 (14,4)	48 (8,9)	11 (2,1)	4 (0,7)	4 (0,7)
Trastornos cardíacos						
Fibrilación auricular ^c	37 (7,0)	25 (4,6)	25 (4,6)	13 (2,4)	9 (1,7)	6 (1,1)
Infarto de miocardio (incluyendo agudo) ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (1,9)	3 (0,6)	5 (0,9)
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluyendo aguda) ^{c,f}	49 (9,2)	54 (10,0)	37 (6,8)	28 (5,3)	33 (6,1)	29 (5,4)

Clasificación por sistema y órgano / Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas de Grado 3/4 ^b		
	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd continua (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^{c,e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (1,5)	4 (0,7)	0 (0,0)
Carcinoma de células basales ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0,0)

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

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

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

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

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

^e La nota a pie de página “a” no corresponde.

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

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

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

TP para términos de eventos adversos combinados:

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

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

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

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

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

Luego de por lo menos un tratamiento previo para MM

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

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

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

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

Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente	Lenalidomida/Dex* (n=353) n (%)	Placebo/Dex* (n=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia [%]	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia [@]	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia [@]	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,9)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)

Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente	Lenalidomida/Dex* (n=353) n (%)	Placebo/Dex* (n=350) n (%)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor en el pecho	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea [@]	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas [@]	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos [@]	43 (12,2)	33 (9,4)
Dolor abdominal [@]	35 (9,9)	22 (6,3)
Boca seca	25 (7,1)	13 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Calambre muscular	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor en los huesos	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en las extremidades	42 (11,9)	32 (9,1)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía ^a	23 (6,5)	13 (3,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía [@]	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección de las vías urinarias	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)

Clasificación por Sistema y órgano/ Término preferente	Lenalidomida/Dex* (n=353) n (%)	Placebo/Dex* (n=350) n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	75 (21,2)	33 (9,4)
Aumento de la transpiración	35 (9,9)	25 (7,1)
Piel seca	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipopotasemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución del apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Investigaciones		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [%]	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

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

Clasificación por Sistema y órgano/Término preferente	Lenalidomida/Dex# (n=353) n (%)	Placebo/Dex# (n=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia [%]	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia [@]	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia [@]	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)

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

Clasificación por Sistema y órgano/Término preferente	Lenalidomida/Dex[#] (n=353) n (%)	Placebo/Dex[#] (n=350) n (%)
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastorno psiquiátrico		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

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

Clasificación por Sistema y órgano/Término preferente	Lenalidomida/Dex^{&} (n=353) n (%)	Placebo/Dex^{&} (n=350) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia febril [%]	6 (1,7)	0 (0,0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda [%]	26 (7,4)	11 (3,1)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía [@]	33 (9,3)	21 (6,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar [@]	13 (3,7)	3 (0,9)
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular [@]	11 (3,1)	2 (0,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva [@]	5 (1,4)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular [@]	7 (2,0)	3 (0,9)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea [@]	6 (1,7)	2 (0,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en los huesos	4 (1,1)	0 (0,0)

Para las **Tablas 8, 9 y 10** anteriores:

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

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

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

Tromboembolia venosa y arterial

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

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

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o grave (1,7%) al medicamento en una proporción mayor en el grupo Lenalidomida/dexametasona en comparación con el 0,6% y 0,6%, respectivamente, en el grupo placebo/dexametasona. Las suspensiones debido a reacciones adversas relacionadas con IM (incluyendo agudo) fueron del 0,8% en el grupo Lenalidomida/dexametasona y no se produjeron en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio de NDMM, el infarto de miocardio (incluyendo agudo) se informó como una reacción adversa (de todos los grados: 2,4%, 0,6% y 1,1%), como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%) o como una reacción adversa grave (1,9%, 0,6% y 0,9%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente.

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

reacción adversa (de todos los grados: 0,8%, 0,6% y 0,6%), como una reacción adversa seria (0,8%, 0,6% y 0,6%) o como una reacción adversa grave (0,6%, 0,6% y 0,2%) en los grupos de Rd continua, Rd18 y MPT, respectivamente.

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

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

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

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

Trastornos endocrinos: hirsutismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: males

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

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

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

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

Posología y modo de administración:

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

Síndromes Mielodisplásicos

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

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del SMD

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

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

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

Si se presenta trombocitopenia durante el tratamiento a 5 mg diarios:
--

<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Es < 30.000/ μ l o < 50.000/ μ l y requiere transfusión de plaquetas.	Interrumpir el tratamiento
Recupera a \geq 30.000/ μ l (sin falla hemostática).	Restaurar a 2,5 mg diarios.

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

Si se presenta neutropenia DENTRO de las primeras 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
Nivel basal \geq 1.000/μl	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 750/ μ l	Interrumpir el tratamiento
Recupera a \geq 1.000/ μ l	Restaurar en 5 mg diarios.
Nivel basal < 1.000/μl	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 500/ μ l	Interrumpir el tratamiento
Recupera a \geq 500/ μ l	Restaurar en 5 mg diarios.
Si se presenta neutropenia LUEGO de 4 semanas de tratamiento a 10 mg diarios:	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Es < 500/ μ l durante más de 7 días o < 500/ μ l y asociado a fiebre (\geq 38,5°C)	Interrumpir el tratamiento
Recupera a \geq 500/ μ l	Restaurar en 5 mg diarios.

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

Si se presenta neutropenia durante el tratamiento a 5 mg diarios:	
<i>Cuando el recuento de neutrófilos:</i>	<i>Curso recomendado</i>

Es < 500/ μ l durante más de 7 días o < 500/ μ l y asociado a fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir el tratamiento
Recupera a $\geq 500/\mu$ l	Restaurar Lenalidomida a 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades de grados 3/4 en SMD

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

Mieloma Múltiple

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

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

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

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

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

Recuento de plaquetas: Trombocitopenia	
<i>Cuando el recuento de plaquetas:</i>	<i>Curso recomendado:</i>
Disminuye a < 30.000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento Realizar recuentos semanales de seguimiento.
Recupera a $\geq 30.000/\mu$ l.	Restaurar en la próxima dosis más baja. No administrar menos de 2,5 mg diarios.
Para cada disminución subsiguiente < 30.000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento
Recupera a $\geq 30.000/\mu$ l.	Restaurar en la próxima dosis más baja. No administrar menos de 2,5 mg diarios.

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

Otras toxicidades en MM

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

Uso en pacientes con función renal deteriorada

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

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

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

Función renal	Ajuste de Dosis
(Clearance de creatinina: CLcr)	Síndromes Mielodisplásicos
Insuficiencia renal moderada (CLcr: 30 - 60 ml/min).	5 mg cada 24 horas

Insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, sin requerimiento de diálisis).	2,5 mg cada 24 horas
Enfermedad renal terminal (CLcr < 30 ml/min, con requerimiento de diálisis).	2,5 mg una vez al día. Los días de diálisis, la dosis debe administrarse luego de cada diálisis

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

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

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

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

Uso en población pediátrica

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

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

Los estudios in vitro demostraron que Lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los transportadores de proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OARP1B1 o OATP2), los transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) MATE1, y los transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN) OCTN1 y OCTN2. Lenalidomida no es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 o OCT2. Lenalidomida no inhibe la formación de glucuronidación de bilirrubina en microsomas hepáticos humanos con UGT1A1 genotipificados como UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 y UGT1A1*28/*28.

Uso en Embarazo y Lactancia:

Categoría X

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

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

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

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

Lactancia

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

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Lenalidomida puede provocar daño al feto si se administra durante el embarazo. Las mujeres en edad reproductiva deben evitar quedar embarazadas 4 semanas antes del tratamiento, mientras reciben Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y durante por lo menos 4 semanas luego de finalizar el tratamiento.

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

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

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

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

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

Sobredosis:

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores, código ATC: L04 AX04

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

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de revisión/aprobación del texto: 23 de noviembre de 2018.