

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LENALINOVA**  
**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 Y 25 mg**  
**Cápsulas duras**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

**Lenalinova 5 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	5,00 mg
Lactosa anhidra	147,00 mg
Celulosa microcristalina	40,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Colorante amarillo FD&C N°6 amarillo n°6	0,00073200 mg
Colorante DyC amarillo N°10 (amarillo de Quinoleína)	0,02928000 mg
Dióxido de titanio	0,3832752 mg
Gelatina c.s.p. 100%	

**Lenalinova 10 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	10,00 mg
Lactosa anhidra	294,00 mg
Celulosa microcristalina	80,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Colorante azul brillante FD&C N°1	0,00236680 mg
Colorante Rojo FD&C N°40	0,00388000 mg
Dióxido de titanio	0,6094704mg
Colorante amarillo FD&C N°6	0,00310400 mg
Colorante carmoisina (azorrubina)	0,15520000 mg
Gelatina c.s.p. 100%	

**Lenalinova 15 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	15,00 mg
Lactosa anhidra	289,00 mg
Celulosa microcristalina	80,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Colorante azul brillante FD&C N°1	0,01358000 mg
Colorante carmoisina (azorrubina)	0,00232800 mg
Dióxido de titanio	0,64271424mg

RE-2025-00599770-APN-DTD#JGM

Gelatina c.s.p. 100%

**Lenalinova 25 mg:**

Cada cápsula dura contiene:

Lenalidomida	25,00 mg
Lactosa anhidra	200,00 mg
Celulosa microcristalina	159,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Colorante FD&C Azul N°1 azul brillante	0,04656000 mg
Dióxido de titanio	0,6371736 mg
Colorante D&C amarillo N°10 (amarillo de quinoleína)	0,05432000 mg
Colorante FD&C amarillo N°6 (amarillo 6)	0,00232800 mg
Gelatina c.s.p. 100%	

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Inmunomodulador (ATC: L04AX04).

**INDICACIONES:**

*Síndrome mielodisplásico (SMD):* LENALINOVA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o Intermedio-1 vinculados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada con o sin anomalías citogenéticas adicionales cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

*Mieloma múltiple (MM):* LENALINOVA en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

LENALINOVA en terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona (ver “*Posología y forma de administración*”) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

*Linfoma de células del manto (LCM):* LENALINOVA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM), que han sufrido recaída o progresión de la enfermedad luego de recibir dos terapias previas, en una de las cuales se haya utilizado Bortezomib.

*Linfoma folicular:* LENALINOVA en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Lenalidomida es un análogo de talidomida, con propiedades antineoplásicas, inmunomoduladores y antiangiogénicas. In Vitro,

Lenalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células de ciertos tumores hematopoyéticos, incluyendo Mieloma múltiple, Linfoma de células del manto y Síndrome mielodisplásico con deleción 5q in vitro. Lenalidomida inhibe el crecimiento del tumor en algunos modelos “in vivo” de tumores hematopoyéticos, incluyendo mieloma múltiple. Las propiedades inmunomoduladoras de Lenalidomida incluyen activación de natural killers y células T, incremento en el número de ambos, e inhibición de la proliferación de citoquinas pro inflamatorias (por ej.: FNT- $\alpha$ , e IL-6) por monocitos.

En células de mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida con Dexametasona sinergiza la inhibición de la proliferación celular y la inducción de apoptosis.

### **FARMACOCINÉTICA:**

**Absorción:** Lenalidomida se absorbe rápidamente luego de la administración oral, sola o en combinación, con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0,5 y 6 horas post-dosis en pacientes con MM y SMD. La disposición farmacocinética de Lenalidomida, a dosis única o múltiple, es lineal.  $C_{max}$  y AUC aumentan proporcionalmente a los aumentos de la dosis. La dosificación múltiple en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado la acumulación del fármaco.

La exposición sistémica (AUC) a Lenalidomida en pacientes con MM y SMD y función renal normal o insuficiencia renal leve ( $CL_{cr} \geq 60$  ml/min) es aproximadamente 60% mayor, en comparación con hombres jóvenes sanos.

La administración de una dosis de 25 mg de Lenalidomida en simultáneo a una comida con alto contenido graso en sujetos sanos, reduce su absorción con una disminución de aproximadamente del 20% en el AUC y 50% en la  $C_{max}$ . No hay datos de administración conjunta con alimentos en pacientes tratados con Lenalidomida. Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Estudios farmacocinéticos poblacionales demuestran que la absorción oral de Lenalidomida en pacientes con LCM es similar a la observada en pacientes con MM y SMD.

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

Lenalidomida está presente en el semen por 2 a 24 horas luego de la administración de una dosis diaria de 25 mg.

**Metabolismo:** El metabolismo de Lenalidomida es limitado. En humanos la droga circula prácticamente inalterada. Se han identificado dos metabolitos: 5 hidroxil-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida, cada uno de los cuales corresponde a menos del 5% de la droga inalterada en circulación.

**Eliminación:** La eliminación es primariamente por la vía renal. Luego de una administración oral de 25 mg de (14C)-Lenalidomida en sujetos sanos, aproximadamente el 90% de la droga marcada es eliminada por orina, mientras que sólo el 4% lo es por las heces, dentro de los días posteriores. Aproximadamente el 82% de la droga radioactiva se excreta por orina como Lenalidomida en las 24 hs siguientes a la dosis. Los metabolitos 5 hidroxil-lenalidomida y N-acetil-lenalidomida representan

el 4,595% y 1,83% respectivamente de la dosis excretada. El Clearance renal de Lenalidomida excede la tasa de filtración glomerular.

La vida media promedio de Lenalidomida es de 3 horas en sujetos sanos y 3 – 5 horas en pacientes con MM, SMD y LCM.

### ***Poblaciones específicas***

- **Pacientes con insuficiencia renal:** En pacientes con mieloma múltiple, aquéllos con deterioro renal leve tuvieron un AUC 56% mayor que aquellos con función renal normal.

Se recomienda el ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (CLcr < 60 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

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

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

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

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

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

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

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de Grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes menores de 75 años.

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

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

*Síndromes mielodisplásicos*

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

*Linfoma de células del manto*

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

*Linfoma folicular*

En el caso de los pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab, la tasa global de acontecimientos adversos es similar en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se observó ninguna diferencia global en cuanto a la eficacia entre los dos grupos de edad.

- **Pacientes con enfermedad hepática:** No se ha estudiado la farmacocinética de Lenalidomida en pacientes con deterioro hepático moderado a severo.

La información de estudios en pacientes con insuficiencia hepática leve demuestra que esta condición no tiene efecto en la disposición de Lenalidomida.

- **Pediátricos:** No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años de edad.

**Otros factores intrínsecos:** Estudios de farmacocinética poblacional demuestran que factores tales como peso (33-135 Kg), género, raza y tipo de enfermedad hematológica (MM, SMD y LCM) no poseen relevancia clínica en el clearance de Lenalidomida en pacientes adultos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

LENALINOVA debe ingerirse por vía oral a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. Las cápsulas de LENALINOVA se deben ingerir con agua y tragarlas enteras. No abrir, partir ni masticar las cápsulas.

**Posología**

**Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

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

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

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es 25 mg/día, en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona.

La dosis recomendada de dexametasona en pacientes con diagnóstico reciente es de 40 mg/día, única dosis, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días, con reducción de la dosis a 20 mg/día en pacientes mayores de 75 años.

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables.

***Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico:***

Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida <sup>a</sup>	Dexametasona <sup>a</sup>
Dosis inicial	25 mg	40 mg

Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	No aplica

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

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia Grado 3 ó 4 u otra toxicidad Grado 3 ó 4 que se considere en relación con Lenalidomida.

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia en MM</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a <25.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal. <sup>a</sup>
Regresan a $\geq$ 50.000/mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

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

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia en MM</b>	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada*:
Caen a <500/mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq$ 1.000/mcl y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar con 25 mg diarios de lenalidomida o la dosis inicial.
Regresan a $\geq$ 500/mcl y hay otra toxicidad.	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
Para cada caída posterior debajo de <500/mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq$ 500/mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

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

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN  $\geq$ 15.000 mcl con un recuento de plaquetas  $\geq$ 100.000 mcl al comienzo de un ciclo nuevo).

- Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona seguido de lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante

Tratamiento inicial: lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona  
No se debe iniciar el tratamiento con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona si el RAN es  $<1.000$  mcl y/o el recuento de plaquetas es  $<50.000$  mcl.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 14 de cada ciclo de 21 días en combinación con bortezomib y dexametasona. Bortezomib se debe administrar mediante inyección subcutánea ( $1,3$  mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) dos veces a la semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Tratamiento continuado: lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad

Se debe continuar la administración de lenalidomida a una dosis de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada*:
Caen a $<30.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 50.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de $30.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 50.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor una vez al día.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia</b>	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<500$ /mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 1.000$ /mcl y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar con 25 mg diarios de lenalidomida o la dosis inicial.
Regresan a $\geq 500$ /mcl y hay otra toxicidad.	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior a $<500$ /mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis

	menor una vez al día.
--	-----------------------

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

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

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $<1500$  mcl y/o si el recuento de plaquetas es  $<75000$  mcl.

#### Dosis recomendada

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

#### Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis -3	2,5 mg	No aplica	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> si la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada*:
Primero caen a $<25.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 25.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida y melfalán la siguiente dosis menor.
Con cada disminución posterior por debajo de $30.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 30.000$ /mcl	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (-2 o -3) una vez al día.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia</b>	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<500$ /mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 500$ /mcl y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.

Regresan a $\geq 500$ /mcl y hay otra toxicidad dependientes de las dosis distintas a neutropenia	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de 500/mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.

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

- Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés)

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el ASCT en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $< 1.000$  mcl y/o el recuento de plaquetas es  $< 75.000$  mcl.

#### Dosis recomendada

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

#### Etapas de reducción de la dosis:

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

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

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada*:
Caen a $< 30.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 30.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de 30.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 30.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia</b>	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500$ /mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida.

Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de $500/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.

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

- Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es  $<10.000$  mcl y/o si el recuento de plaquetas es  $<75.000$  mcl o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $<30.000$  mcl.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 4, del 9 al 12 y del 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días del 1 al 4, cada 28 días. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

Etapas de reducción de la dosis:

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

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<30.000/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de $30.000/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor (nivel de dosis -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia</b>	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada*:
Caen a $<500/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$ y la neutropenia es la única	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.

toxicidad observada	
Regresan a $\geq 500$ /mcl y hay otra toxicidad dependientes de las dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de 500/mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor (-1, -2 o -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

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

### **Otras toxicidades en Mieloma múltiple**

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

### **Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en Mieloma múltiple:**

Ver "Dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal en MM, SMD y LCM".

### **Síndrome mielodisplásico:**

**El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es  $<500$  mcl y/o el recuento de plaquetas es  $< 25.000$  mcl.**

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

Etapas de reducción de la dosis:

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

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<25.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.
Regresan a $\geq 25.000$ /mcl - $<50.000$ en al menos 2 ocasiones durante $\geq 7$ días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50.000$ /mcl en cualquier momento	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la siguiente dosis menor (nivel de dosis -1, -2 o -3).
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	
<b>Neutropenia</b>	
Caen a $<500$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida.

Regresan a $\geq 500$ /mcl	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 o -3).
----------------------------	---

#### Suspensión de lenalidomida

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con lenalidomida.

#### Linfoma de células del manto (LCM):

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es 25 mg/día, en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días para linfoma de células del manto recidivante o refractaria.

El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables.

El tratamiento puede mantenerse, modificarse o suspenderse en base a los resultados de estudios clínicos y de laboratorio.

Etapas de reducción de la dosis:

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

#### **Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LCM:**

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia Grado 3 ó 4 u otra toxicidad Grado 3 ó 4 que se considere en relación con Lenalidomida.

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia en LCM</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<50.000$ /mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 60.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Para cada disminución posterior por debajo de 50.000 mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un monitoreo completo de sangre semanal.
Regresan a $\geq 60.000$ /mcl	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2,-3,-4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo de dosis -5.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</b>	

<b>Neutropenia en LCM</b>	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a <1.000/mcl durante al menos 7 días ó Caen a <1.000/mcl con fiebre asociada $\geq 38,5$ °C ó Caen a < 500/mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 1.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Por cada disminución posterior por debajo de 1.000 mcl durante al menos 7 días o en una disminución a <1.000 con fiebre asociada $\geq 38,5$ °C ó Caen a < 500/mcl	Interrumpir tratamiento con lenalidomida
Regresan a $\geq 1.000$ /mcl	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3, -4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5)

### ***Linfoma folicular (LF)***

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es <1.000 mcl y/o si el recuento de plaquetas es <50.000 mcl a menos que sea secundario a la infiltración de la médula ósea por el linfoma.

#### Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 20 mg, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta un máximo de 12 ciclos de tratamiento. La dosis inicial recomendada de rituximab es de 375 mg/m<sup>2</sup> 2 P por vía intravenosa (i.v.) cada semana del ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días durante los ciclos 2 hasta el 5.

#### Etapas de reducción de la dosis:

Dosis inicial	20 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis -1	15 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis -2	10 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de dosis -3	5 mg una vez al día en los días del 1 al 21, cada 28 días.

Para los ajustes de la dosis en caso de toxicidad con rituximab, consultar el prospecto del producto correspondiente.

<b>Recuentos plaquetarios</b>	
<b>Trombocitopenia en LCM</b>	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada*:
Caen a <50.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida,

	realizar MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Para cada disminución posterior por debajo de 50.000 mcl	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un monitoreo completo de sangre semanal.
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2,-3,-4 o -5). No administrar el tratamiento por debajo de dosis -3.
<b>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</b>	
<b>Neutropenia en LCM</b>	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<1.000/\text{mcl}$ durante al menos 7 días ó Caen a $<1.000/\text{mcl}$ con fiebre asociada $\geq 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó Caen a $< 500/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con lenalidomida, realizar MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 1.000/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1).
Por cada disminución posterior por debajo de 1.000 mcl durante al menos 7 días o en una disminución a $<1.000$ con fiebre asociada $\geq 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó Caen a $< 500/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con lenalidomida y realizar MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 1.000/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2, -3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3).

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

*Linfoma de células del manto (LCM) o linfoma folicular (LF)*

*Síndrome de lisis tumoral (SLT)*

Todos los pacientes deben recibir profilaxis para SLT (alopurinol, rasburicasa o equivalente de acuerdo con las directrices institucionales) y estar bien hidratados (por vía oral) durante la primera semana del primer ciclo o durante un período más largo si así está indicado clínicamente. Para controlar el SLT, se debe realizar en todos los pacientes un perfil bioquímico cada semana durante el primer ciclo y tal y como esté indicado clínicamente.

Se puede continuar el tratamiento con lenalidomida (mantener la dosis) en los pacientes con SLT de laboratorio o SLT clínico de Grado 1, o en función del criterio del médico, reducir la dosis en un nivel y continuar con lenalidomida. El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado según las normas asistenciales locales, hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con rasburicasa puede ser necesario

para la reducción de la hiperuricemia. La hospitalización del paciente dependerá del criterio del médico.

En pacientes con SLT clínico de Grado 2 a 4 se debe interrumpir el tratamiento con lenalidomida y realizar un perfil bioquímico cada semana o como esté indicado clínicamente. El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado según las normas asistenciales locales, hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con rasburicasa y la hospitalización dependerán del criterio del médico. Cuando el SLT remita al Grado 0, reiniciar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo a criterio del médico.

#### *Reacción de exacerbación tumoral*

En función del criterio del médico, se puede continuar el tratamiento con lenalidomida en los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral (RET) de Grado 1 o 2 sin necesidad de interrumpir o modificar el tratamiento. A criterio del médico, puede administrarse tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoesteroides por un tiempo limitado y/o analgésicos opiáceos. En los pacientes con una reacción de exacerbación tumoral de Grado 3 o 4, suspender el tratamiento con lenalidomida e iniciar tratamiento con AINEs, corticoesteroides y/o analgésicos opiáceos. Cuando la reacción de exacerbación tumoral remita a Grado  $\leq 1$ , reiniciar el tratamiento con lenalidomida con el mismo nivel de dosis durante el resto del ciclo. Los pacientes pueden recibir tratamiento sintomático de acuerdo con las pautas de tratamiento para la reacción de exacerbación tumoral de Grado 1 y 2.

#### *Todas las indicaciones*

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

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de Grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema de Grado 4, erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

#### *Poblaciones especiales*

- Población pediátrica

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

- Población de edad avanzada

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

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

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

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

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

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

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

El tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de Grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

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

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

*Síndromes mielodisplásicos*

En el caso de los pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre los pacientes de 65 años y los de menor edad.

*Linfoma de células del manto*

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

*Linfoma folicular*

En el caso de los pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab, la tasa global de acontecimientos adversos es similar en los pacientes de 65 años o más en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se observó ninguna diferencia global en cuanto a la eficacia entre los dos grupos de edad.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

**Dosis inicial para insuficiencia renal en Mieloma Múltiple (MM), Síndrome Mielodisplásico (SMD) y Linfoma de Células de Manto (LCM):**

Como Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomienda ajustes a la dosis inicial para proporcionar una exposición adecuada al fármaco en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, y en pacientes sometidos a diálisis.

Sobre la base de estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de dosis inicial de Lenalidomida para pacientes con CLcr < 60 mL/min.

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con SMD, LCM y MM son las siguientes:

***Ajuste de dosis inicial recomendados en pacientes con insuficiencia renal en SMD ó LCM***

Categoría	Función renal	Dosis en LCM	Dosis en SMD
-----------	---------------	--------------	--------------

RE-2025-00599770-APN-DTD#JGM

	<b>(Cockcroft-Gault)</b>		
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-60 mL / min	10 mg cada 24 hs	5 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL / min No requiere diálisis	15 mg cada 48 hs	2,5 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL / min Requiere diálisis	5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.	2,5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.

***Ajuste de dosis inicial recomendados en pacientes con insuficiencia renal en MM***

<b>Categoría</b>	<b>Función renal (Cockcroft-Gault)</b>	<b>Dosis en MM</b>
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-50 mL / min	10 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL / min No requiere diálisis	15 mg cada 48 hs
Insuficiencia renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL / min Requiere diálisis	5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.

Insuficiencia renal moderada por MM: Considerar incrementar la dosis a 15 mg luego de dos ciclos, si el paciente tolera la dosis de 10 mg sin presentar toxicidades dosis limitante relacionadas a Lenalidomida.

***Ajuste de dosis inicial recomendados en pacientes con insuficiencia renal en Linfoma folicular***

<b>Categoría</b>	<b>Función renal (Cockcroft-Gault)</b>	<b>Dosis en MM</b>
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-50 mL / min	10 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL / min No requiere diálisis	5 mg cada 24 hs
Insuficiencia renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL / min Requiere diálisis	5 mg cada 24 hs. Los días de diálisis administrar la dosis luego del procedimiento.

Luego del inicio del tratamiento con Lenalidomida, los incrementos y reducciones de dosis se basan en la tolerancia individual del paciente al tratamiento, tal como se describe en “Posología y Modo de administración”.

*Forma de administración:*

Vía oral.

Las cápsulas de Lenalinova deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para sacarla del blíster y reducir el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

**CONTRAINDICACIONES:**

**Embarazo:**

LENALINOVA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Anormalidades en los miembros se observaron en la descendencia de monos hembra a los que se les administró Lenalidomida durante la etapa de organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis evaluadas. Debido al resultado de este estudio sobre el desarrollo en los monos y las similitudes estructurales entre Lenalidomida y Talidomida, un conocido teratógeno humano, está contraindicado el uso de Lenalidomida en mujeres embarazadas.

Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, esta debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

**Reacciones alérgicas:**

LENALINOVA está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a la Lenalidomida (ej.: angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

**ADVERTENCIAS:** TOXICIDAD EMBRIO-FETAL, TOXICIDAD HEMATOLÓGICA y TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL y VENOSO.

**1. TOXICIDAD EMBRIO-FETAL.**

- LENALIDOMIDA, UN ANÁLOGO DE TALIDOMIDA, CAUSO ANORMALIDADES EN LAS EXTREMIDADES DURANTE UN ESTUDIO DEL DESARROLLO DE LOS MONOS, SIMILARES A LAS CAUSADAS POR TALIDOMIDA EN HUMANOS. SI SE UTILIZA LENALIDOMIDA DURANTE EL EMBARAZO, PUEDE CAUSAR DEFECTOS CONGENITOS O MUERTE EMBRIO-FETAL.

- SE DEBE DESCARTAR LA POSIBILIDAD DE UN EMBARAZO ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO. SE DEBE PREVENIR EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO MEDIANTE EL USO DE DOS METODOS ANTICONCEPTIVOS CONFIABLES.

LENALINOVA sólo está disponible bajo un programa de distribución, denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.

**2. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA:**

LENALINOVA puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

- Los pacientes en tratamiento por Síndrome mielodisplásico con deleción 5q, deben realizarse un monitoreo sanguíneo completo en forma semanal las primeras 8 semanas del tratamiento, y luego como mínimo en forma mensual.

### **3. TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL Y VENOSO**

Aumento significativo del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), además de riesgo de infarto de miocardio y derrame cerebral en pacientes con mieloma múltiple que fueron tratados con terapia de combinación de Lenalidomida con Dexametasona. Se recomienda el uso de terapia antitrombótica.

#### **Toxicidad Embrío-fetal:**

Lenalidomida es un análogo de talidomida y está contraindicado en el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca graves daños de nacimiento con riesgo de muerte embrio-fetal.

Un estudio publicado sobre el desarrollo embrio-fetal en monos, indica que Lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de monos hembra que habían recibido Lenalidomida durante el embarazo, similares a las malformaciones congénitas observadas en humanos que estuvieron expuestos a Talidomida durante su embarazo.

LENALINOVA sólo está disponible bajo un programa de distribución.

**Mujeres en edad reproductiva:** Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento, incluidas las interrupciones, y durante 4 semanas después de finalizado el tratamiento con Lenalinova.

Las mujeres en edad fértil deben comprometerse tanto a abstenerse de mantener relaciones heterosexuales ó a utilizar dos métodos anticonceptivos confiables durante 4 semanas previas al inicio del tratamiento con Lenalinova, durante el tratamiento y sus interrupciones y continuar al menos durante 4 semanas luego de haber finalizado el tratamiento.

Antes de comenzar el tratamiento, debe descartarse la posibilidad de embarazo mediante dos Test de embarazo negativo. El primer test debe realizarse 10 a 14 días antes de iniciar el tratamiento, y el segundo test 24 horas antes. Luego debe repetirse un nuevo test de embarazo en forma semanal durante el primer mes de tratamiento, continuando con tests mensuales en mujeres con ciclos regulares y cada 15 días en mujeres con ciclos irregulares.

**Hombres:** Lenalidomida está presente en el semen de los pacientes que reciben este medicamento. Por ello, los pacientes deben utilizar siempre un preservativo de látex o sintético durante cualquier relación sexual con mujeres en edad reproductiva mientras estén tomando LENALINOVA, y por al menos 28 días luego de haber finalizado el tratamiento, incluso si le han realizado una vasectomía exitosa.

Los pacientes que están bajo tratamiento con LENALINOVA no deben donar esperma.

#### **Donación de sangre:**

Los pacientes no deben donar sangre mientras estén en tratamiento con Lenalidomida, y por al menos 1 mes después de haber finalizado el tratamiento, porque la sangre puede ser usada en una embarazada, y su feto no debe exponerse a la Lenalidomida.

**Toxicidad hematológica:**

LENALINOVA puede causar neutropenia o trombocitopenia significativas. Monitorear a los pacientes por signos de infecciones. Advertir a los pacientes a que estén atentos de la aparición de sangrado o moretones, especialmente en caso de uso concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de sangrado. Los pacientes en tratamiento con Lenalinova deben tener un monitoreo de hemograma completo periódicamente, como se describe a continuación.

Los pacientes que toman Lenalinova en combinación con dexametasona como terapia para Mieloma múltiple deben tener un monitoreo de hemograma completo cada 7 días por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 durante el ciclo 3, y cada 28 días a partir del ciclo 4. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis.

Los pacientes en terapia para Síndrome mielodisplásico deben tener un monitoreo de hemograma completo semanalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento y por lo menos de forma mensual de ahí en adelante.

Los pacientes en terapia con Lenalinova para Linfoma de células del manto, deben tener un monitoreo de hemograma completo semanal en el primer ciclo (28 días), cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4 y en forma mensual en adelante. Los pacientes pueden necesitar una interrupción y/o reducción de la dosis.

En Linfoma folicular, se deben realizar controles cada semana durante las primeras 3 semanas del ciclo (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2 hasta el 4 y, en lo sucesivo, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una interrupción de la dosis y/o una reducción de la dosis.

**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 dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej: tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

**Tromboembolismo arterial y venoso:**

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de lenalidomida y dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar). El riesgo de tromboembolismo venoso se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

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

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

tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente vigilados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de eventos tromboembólicos también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl.

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

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

#### **Hipertensión pulmonar**

Se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar los signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacentes antes y durante el tratamiento con lenalidomida.

#### **Aumento de la mortalidad en pacientes con Leucemia linfocítica crónica:**

Se recomienda no utilizar Lenalidomida para tratar el Leucemia linfocítica crónica fuera de estudios clínicos controlados.

#### **Segundas neoplasias primarias:**

Se debe seguir de cerca de los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de Lenalidomida como el riesgo cuando se considera este tratamiento.

#### **Hepatotoxicidad:**

Ha ocurrido falla hepática, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona. El mecanismo de hepatotoxicidad inducido por esta droga es desconocido. Condiciones preexistentes como la enfermedad viral hepática, nivel basal alto de enzimas hepáticas y uso concomitante de otros medicamentos pueden ser factores de riesgo. Se debe monitorear el nivel de enzimas hepáticas en forma periódica. Interrumpir el tratamiento con LENALINOVA si hay aumento de las mismas. Luego de reestablecerse los valores de enzimas hepáticas basales, se debe considerar reiniciar el tratamiento con una reducción de dosis.

### **Infeción con o sin Neutropenia**

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

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal.

Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

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

### **Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves:**

Se informó sobre casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones dermatológicas graves, tales como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS en pacientes tratados con Lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para erupción cutánea grado 2-3. También debe suspenderse en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema exfoliativo o ampolloso, o si se sospecha

de SSJ, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de DRESS, y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitorizados, ya que se ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

**Síndrome de lisis tumoral:**

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

**Reacción de llamarada en el tumor:**

Se informó la producción de este evento durante el uso de Lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica y el linfoma. Esta se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos dolorosa a la palpación, febrícula, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento de Leucemia linfocítica crónica Lenalidomida fuera de un ensayo clínico bien controlado.

Se recomienda el monitoreo y evaluación de esta reacción en los pacientes con Linfoma de células del manto. La reacción de llamarada en el tumor puede emular la progresión de la enfermedad.

Se puede continuar utilizando Lenalidomida en pacientes con Reacción de llamarada en el tumor de grado 1 y 2, sin interrupción o modificación, de acuerdo al criterio del médico. Los pacientes con Reacción de llamarada en el tumor de grado 1 y 2 pueden incluso ser tratados con corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroides y/o analgésicos narcóticos para el tratamiento de los síntomas.

En los pacientes con grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con Lenalidomida hasta que la reacción se resuelva a grado  $\leq 1$ . Los pacientes con grado 3 o 4, pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas, de acuerdo a las pautas de tratamiento para grado 1 y 2.

**Alteración en la movilización de células madre**

Se ha informado de disminución en el número de células CD34+ recogidas luego del tratamiento con Lenalidomida (>4 ciclos). Los pacientes en tratamiento con Lenalidomida candidatos a trasplante de células madre autólogo, deben ser derivados a un centro de trasplante en forma temprana para optimizar el tiempo de recolección de células madres. Esto debe considerarse en pacientes que recibieron más de 4 ciclos de tratamiento con Lenalidomida, o aquellos a los que se le ha recolectado un número inadecuado de células CD34+ con G-CSF sólo, G-CSF con ciclofosfamida, ó la combinación de G-CSF con un inhibidor de CXCR4.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos mortales, con la lenalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben supervisar a los pacientes a intervalos regulares y deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. Además, se debe indicar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio el paciente no sea consciente.

La evaluación de la LMP se debe basar en una exploración neurológica, una resonancia magnética del cerebro y un análisis de líquido cefalorraquídeo en busca de ADN del virus JC (VJC) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una biopsia cerebral con análisis de VJC. Una PCR negativa del VJC no descarta la LMP. Se puede justificar un seguimiento y evaluación adicionales si no se puede establecer un diagnóstico alternativo.

Si se sospecha una LMP, se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado LMP. Si se confirma la LMP, la administración de lenalidomida se interrumpirá de forma definitiva.

### **Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona**

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado.

**Contenido de Lactosa y tartrazina:** *LENALINOVA contiene lactosa. Además, la presentación de LENALINOVA 25 mg, contiene tartrazina.*

*Se debe evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento en pacientes alérgicos a estos componentes*

#### **.Trastornos tiroideos**

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

#### **.Neuropatía periférica**

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave.

No se observó un aumento de neuropatía periférica con lenalidomida en combinación con dexametasona o melfalán y prednisona o lenalidomida en monoterapia o con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

La combinación de lenalidomida con bortezomib por vía intravenosa y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia a una frecuencia mayor de neuropatía periférica. La frecuencia fue menor cuando se administró bortezomib por vía subcutánea.

***Progresión a leucemia mieloide aguda en SMD de riesgo bajo e intermedio-1***  
**Cariotipo**

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de delección (5q). En un análisis combinado de dos ensayos clínicos de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1, los sujetos que tenían una citogenética compleja presentaron el riesgo acumulativo de progresión a LMA más alto estimado a 2 años (38,6 %). La tasa de progresión a LMA estimada a 2 años en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada fue del 13,8 %, en comparación con el 17,3 % en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional.

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

**Estado de TP53**

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

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

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

***Segundas neoplasias malignas primarias en el linfoma folicular***

En un estudio de iNHL en recaída o refractario que incluyó pacientes con linfoma folicular, no se ha observado un aumento del riesgo de SNMP en el grupo tratado con lenalidomida/rituximab en comparación con el grupo de placebo/rituximab. La incidencia de SNMP hematológicas de LMA fue de 0,29 por 100 años-persona en el grupo de lenalidomida/rituximab en comparación con 0,29 por 100 años-persona en pacientes que recibieron placebo/rituximab. La tasa de incidencia de SNMP hematológicas y de tumores sólidos (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue de 0,87 por 100 años-persona en el grupo de lenalidomida/rituximab, en comparación con 1,17 por 100 años-persona en pacientes que recibieron placebo/rituximab con una mediana de seguimiento de 30,59 meses (rango de 0,6 a 50,9 meses).

Los cánceres de piel no melanoma son riesgos identificados e incluyen los carcinomas epidermoides de piel o los carcinomas basocelulares.

Los médicos deben supervisar a los pacientes para detectar la aparición de SNMP. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio potencial de lenalidomida como el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida.

#### ***Cataratas***

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

#### **Manipulación y eliminación**

Se debe tener cuidado al manipular LENALINOVA. Las cápsulas de LENALINOVA no se deben abrir ni romper. Si el polvo contenido en la cápsula toma contacto con su piel, lave la zona inmediatamente y en forma cuidadosa con agua y jabón. Si LENALINOVA entra en contacto con las membranas mucosas, enjuagar cuidadosamente con abundante agua.

Se deben observar los procedimientos de manipulación y eliminación adecuada. Debería considerarse la posibilidad de manipulación y eliminación según las pautas utilizadas para los medicamentos citotóxicos.

No dispensar más dosis de las necesarias para 28 días.

#### **INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

La Lenalidomida no es metabolizada por la ruta citocromo P450, ni la inhibe o induce, indicando que no es probable que Lenalidomida cause o esté sujeta a interacciones medicamentosas metabólicas basadas en P450 en el hombre.

#### **Anticonceptivos orales**

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

**Digoxina:** Al co-administrar digoxina con Lenalidomida (10 mg/día), la  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  de digoxina se incrementaron en un 14%. Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina, de acuerdo con el criterio clínico y basándose en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de Lenalidomida.

**Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis:** Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de la evaluación riesgo beneficio, en pacientes en tratamiento con Lenalidomida.

**Warfarina:** La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida y una dosis única de 25 mg de warfarina, no tuvo efecto sobre la farmacocinética de R- y S-warfarina, ni sobre la farmacocinética de Lenalidomida total. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT) y rango internacional normalizado (INR) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de Lenalidomida. Se recomienda un seguimiento minucioso de los valores de PT e INR en pacientes en tratamiento con Lenalidomida para Mieloma múltiple.

#### **Estatinas**

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

#### **Dexametasona**

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg una vez al día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en 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 Gp-P, pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de lenalidomida no altera la farmacocinética de temsirolimus.

#### **USO EN POBLACIONES ESPECIALES:**

**Embarazo:** Categoría X: (Ver “ADVERTENCIA RESALTADA” y CONTRAINDICACIONES) LENALINOVA puede causar toxicidad embrio-fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante en el embarazo. Lenalidomida es un análogo de Talidomida.

Talidomida, un teratógeno humano conocido, que provoca una alta frecuencia de daños congénitos graves, tales como amelia (ausencia de alguna o ambas extremidades), focomelia (extremidades cortas), hipoplasia de huesos, ausencia de huesos, anomalías en el oído externo (incluyendo anotia, microtia, ausencia o tamaño pequeño de los canales auditivos externos), parálisis facial, anomalías en la vista (anoftalmos, microftalmos) y defectos cardíacos congénitos.

Se ha informado de anomalías en el tracto alimentario, urinario y malformaciones genitales; además de mortalidad temprana luego del nacimiento en el 40% de los infantes.

Lenalidomida causó defectos en las extremidades de crías de monos conocidos como de tipo Talidomida. Si se utiliza esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser advertida sobre los posibles riesgos para el feto.

Si ocurre un embarazo durante el tratamiento, este se debe suspender de inmediato. Bajo estas condiciones, derivar a la paciente a un obstetra/ginecólogo con experiencia en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y consejo.

**Mujeres en período de lactancia:** Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en leche humana y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes por Lenalidomida, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

**Uso pediátrico:** No se establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

**Uso geriátrico:** Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería prudente monitorear la función renal.

**Uso en mujeres en edad reproductiva y hombres:** LENALINOVA puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar quedarse embarazadas al menos 4 semanas antes del inicio de la terapia con Lenalidomida, durante el tratamiento y sus interrupciones y por al menos 4 semanas luego de completar el tratamiento.

**Mujeres:** Las mujeres con potencial reproductivo deben comprometerse a abstenerse de mantener relaciones sexuales heterosexuales, ó a usar 2 métodos anticonceptivos confiables en forma simultánea; uno de ellos altamente efectivo, tal como ligadura de trompas, DIU, hormonal (pastillas anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos o implantes vaginales) o vasectomía de su pareja; y otro efectivo como preservativo de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical.

El uso de los métodos anticonceptivos debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, continuar durante el tratamiento y sus interrupciones y por al menos 4 semanas luego de completar el tratamiento. Esto se recomienda incluso si hay condiciones previas de infertilidad, salvo en caso de que se deba a histerectomía. En caso de ser necesario, las mujeres con potencial reproductivo deben derivarse a un proveedor de métodos anticonceptivos.

Las mujeres en edad reproductiva deben descartar el embarazo por medio de 2 tests de embarazo negativos antes de iniciar la terapia con LENALINOVA. El primero debe realizarse entre los días 10 – 14, y el segundo 24 horas antes de la prescripción de LENALINOVA. Una vez que se ha iniciado el tratamiento, y durante sus interrupciones, se debe realizar el test de embarazo en forma semanal durante los primeros 4 ciclos de uso, y luego cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Las mujeres con ciclos menstruales irregulares se deben realizar el test de embarazo cada 2 semanas. El test de embarazo también se debe realizar en caso de que la paciente no tenga su período, o si hay alguna anormalidad en su sangrado menstrual, y la paciente debe recibir consejo al respecto. Suspender el tratamiento con LENALINOVA durante esta evaluación.

**Hombres:** Lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman LENALINOVA. Por ello, los hombres deben usar siempre preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras estén en tratamiento con LENALINOVA, durante las suspensiones, y por al menos 28 días luego de finalizar el tratamiento, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa.

Los hombres que toman LENALINOVA no deben donar esperma.

**Deterioro renal:** Debido a que este fármaco es excretado sin metabolizar por el riñón, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de LENALINOVA en pacientes con

insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr <30 ml/min) y en diálisis, para proporcionarles una adecuada exposición a la droga.

**Insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de Lenalidomida es predominantemente por vía renal sin metabolizar.

**EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS:** Lenalidomida tiene poca a moderada influencia sobre la habilidad de manejar y usar máquinas. Se han reportado casos de mareos, fatiga, somnolencia y visión borrosa con el uso de esta sustancia. Se recomienda tener precaución.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en Pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación por órganos/sistemas y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  y  $< 1/1,000$ ), muy raro ( $< 1/10,000$ , incluidos casos aislados), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas reportadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en monoterapia:

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy común</b> Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección neutropénica, bronquitis, gripe, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, rinitis. <b>Común</b> Infección, Infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar	<b>Muy común</b> Neumonías, infección neutropénica <b>Común</b> Sepsis, bacteriemia, infección pulmonar, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis, gripe, gastroenteritis, herpes zóster, infección
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<b>Común</b> Síndrome mielodisplásico	
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	<b>Muy Común</b> Neutropenia, Neutropenia	<b>Muy Común</b> Neutropenia, Neutropenia

	febril, Trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia	febril, Trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia. <b>Común</b> Pancitopenia
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Común</b> Hipopotasemia	<b>Común</b> Hipopotasemia, deshidratación
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy Común</b> Parestesia <b>Común</b> Neuropatía periférica	<b>Común</b> Cefalea
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Común</b> Embolia pulmonar	<b>Común</b> Trombosis venosa profunda
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Tos <b>Común</b> Disnea, rinorrea	<b>Común</b> Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Constipación, diarrea, dolor abdominal, náuseas <b>Común</b> Vómitos, dolor abdominal superior	<b>Común</b> Diarrea, náuseas, vómitos
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, sequedad de la piel	<b>Común</b> Exantema, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares. <b>Común</b> Mialgia, dolor musculoesquelético	
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, astenia, pirexia	<b>Común</b> Fatiga, astenia

Reacciones adversas reportadas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, con dexametasona, o con melfalán y prednisona:

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy común</b> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis, rinitis <b>Común</b> Sepsis, infección pulmonar, infección de las vías urinarias, sinusitis	<b>Común</b> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), celulitis, sepsis, infección pulmonar, bronquitis, infección de las vías respiratorias, infección de las vías urinarias, enterocolitis infecciosa
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<b>Poco Común</b> Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide de piel	<b>Común</b> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel <b>Poco Común</b> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy Común</b> Neutropenia, trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias, linfopenia <b>Común</b> Neutropenia febril, pancitopenia <b>Poco Común</b> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<b>Muy Común</b> Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenias, linfopenia <b>Común</b> Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica <b>Poco Común</b> Hipercoagulación, coagulopatía
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Poco Común</b> Hipersensibilidad	
<b>Trastornos endócrinos</b>	<b>Común</b> Hipotiroidismo	
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Común</b> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalcemia,	<b>Común</b> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus,

	<p>hipoponatremia, deshidratación, disminución del apetito, pérdida de peso</p> <p><b>Común</b></p> <p>Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia</p>	<p>hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, deshidratación, disminución del apetito, pérdida de peso</p>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<p><b>Muy Común</b></p> <p>Depresión, Insomnio</p> <p><b>Poco Común</b></p> <p>Pérdida de la libido</p>	<p><b>Común</b></p> <p>Depresión, Insomnio</p>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<p><b>Muy Común</b></p> <p>Neuropatías periféricas parestesia, mareos, temblor, disgeusia, cefalea</p> <p><b>Común</b></p> <p>Ataxia, alteración del equilibrio, síncope, neuralgia, disestesia</p>	<p><b>Muy Común</b></p> <p>Neuropatías periféricas</p> <p><b>Común</b></p> <p>Accidente cerebrovascular, mareos, síncope, neuralgia.</p> <p><b>Poco Común</b></p> <p>Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral</p>
<b>Trastornos oculares</b>	<p><b>Muy Común</b></p> <p>Cataratas, visión borrosa</p> <p><b>Común</b></p> <p>Disminución de la agudeza visual</p>	<p><b>Común</b></p> <p>Cataratas</p> <p><b>Poco Común</b></p> <p>Ceguera</p>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<p><b>Común</b></p> <p>Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus</p>	
<b>Trastornos cardíacos</b>	<p><b>Común</b></p> <p>Fibrilación auricular, bradicardia</p> <p><b>Poco Común</b></p> <p>Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular</p>	<p><b>Común</b></p> <p>Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica</p>
<b>Trastornos vasculares</b>	<p><b>Muy Común</b></p> <p>Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, hipotensión</p> <p><b>Común</b></p> <p>Hipotensión, hipertensión, equimosis</p>	<p><b>Muy Común</b></p> <p>Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar</p> <p><b>Común</b></p> <p>Vasculitis, hipotensión, hipertensión</p> <p><b>Poco Común</b></p> <p>Isquemia, isquemia</p>

		periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Disnea, epistaxis, tos <b>Común</b> Disfonía	<b>Común</b> Distrés respiratorio, disnea, dolor pleurítico, hipoxia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, sequedad de boca, estomatitis <b>Común</b> Hemorragia digestiva (incluida hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), disfagia <b>Poco Común</b> Colitis, tiiflitis	<b>Común</b> Hemorragia gastrointestinal, obstrucción del intestino delgado, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy Común</b> Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa <b>Común</b> Daño hepatocelular, alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática, hiperbilirrubinemia. <b>Poco Común</b> Falla hepática	<b>Común</b> Colestasis, hepatotoxicidad, daño hepatocelular, aumento de la alanina aminotransferasa, alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática. <b>Poco Común</b> Falla hepática
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantemas, prurito <b>Común</b> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema <b>Poco Común</b> Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	<b>Común</b> Exantemas.  <b>Poco Común</b> Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
<b>Trastornos</b>	<b>Muy Común</b>	<b>Común</b>

<b>musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Debilidad muscular, espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, (incluido dolor de espalda), dolor en las extremidades, mialgia artralgia. <b>Común</b> inflamación de las articulaciones	Debilidad muscular, dolor óseo, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda). <b>Poco Común</b> Inflamación de las articulaciones
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	<b>Muy Común</b> Insuficiencia renal (incluida aguda) <b>Común</b> Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria <b>Poco Común</b> Síndrome de Fanconi adquirido	<b>Poco Común</b> Necrosis tubular renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	<b>Común</b> Disfunción eréctil	
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) <b>Común</b> Dolor torácico, letargia	<b>Muy Común</b> Fatiga <b>Común</b> Edema periférico, pirexia, astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Muy Común</b> Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. <b>Común</b> Aumento de la proteína C reactiva	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>Común</b> Caídas, contusión	

Reacciones adversas reportadas en pacientes con síndrome mielodisplásico tratados con Lenalidomida en monoterapia:

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e infestaciones	<b>Muy común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<b>Muy Común</b> Neumonía <b>Común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenias	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenias <b>Común</b> Neutropenia febril
Trastornos endócrinos	<b>Muy Común</b> Hipotiroidismo	
Trastornos metabólicos y nutricionales	<b>Muy Común</b> Disminución del apetito <b>Común</b> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<b>Común</b> Hiperglucemia, disminución del apetito.
Trastornos psiquiátricos		<b>Común</b> Alteración del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	<b>Muy Común</b> Mareos, cefalea <b>Común</b> Parestesia	
Trastornos cardíacos		<b>Común</b> Infarto de miocardio agudo, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	<b>Común</b> Hipertensión, hematoma	<b>Común</b> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<b>Muy Común</b> Epistaxis	

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <b>Común</b> Sequedad de boca, dispepsia	<b>Común</b> Diarrea, náuseas, dolor dental
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática	<b>Común</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, sequedad de la piel, prurito	<b>Común</b> Exantemas, prurito
<b>Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<b>Común</b> Dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Común</b> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<b>Común</b> Pirexia
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		<b>Común</b> Caídas

Reacciones adversas reportadas en pacientes con linfoma de células de manto tratados con Lenalidomida en monoterapia:

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía.	<b>Común</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), neumonía

	<b>Común</b> Sinusitis	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	<b>Común</b> Reacción de exacerbación tumoral	<b>Común</b> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas, carcinoma basocelular
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias, anemia <b>Común</b> Neutropenia febril	<b>Muy Común</b> Trombocitopenia, neutropenia, anemia <b>Común</b> Neutropenia febril, leucopenias
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Común</b> Disminución del apetito, pérdida de peso, Hipopotasemia <b>Común</b> Deshidratación	<b>Común</b> Deshidratación, hiponatremia, hipocalcemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Común</b> Insomnio	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Común</b> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<b>Común</b> Neuropatía sensorial periférica, letargo
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<b>Común</b> Vértigo	
<b>Trastornos cardíacos</b>		<b>Común</b> Infarto de miocardio agudo (incluido agudo), insuficiencia cardíaca
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Común</b> Hipotensión	<b>Común</b> Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Disnea	<b>Común</b> Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento <b>Común</b> Dolor abdominal	<b>Común</b> Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, (incluida dermatitis alérgica), prurito <b>Común</b> Sudoración nocturna,	<b>Común</b> Exantemas

	sequedad de la piel	
<b>Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares, dolor de espalda <b>Común</b> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	<b>Común</b> Dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Común</b> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y en el lugar de la inyección</b>	<b>Muy Común</b> Fatiga, astenia, edema periférico, síndromeseudogripal (incluidos pirexia, tos) <b>Común</b> Escalofríos	<b>Común</b> Pirexia, astenia, fatiga

Reacciones adversas reportadas en pacientes con linfoma folicular tratados con Lenalidomida en combinación con rituximab:

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Muy Común</b> Infección de las vías respiratorias <b>Común</b> Neumonía, gripe, bronquitis, sinusitis, infección de las vías urinarias	<b>Común</b> Neumonía, sepsis, infección pulmonar, bronquitis, gastroenteritis, sinusitis, infección de las vías urinarias, celulitis
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	<b>Muy Común</b> Exacerbación tumoral <b>Común</b> Carcinoma epidermoide de piel	<b>Común</b> Carcinoma basocelular
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy Común</b> Neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia	<b>Muy Común</b> Neutropenia <b>Común</b> Anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, pancitopenia, leucopenia, linfopenia
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Común</b> Disminución del apetito, hipopotasemia	<b>Común</b> Deshidratación, hipercalcemia,

RE-2025-00599770-APN-DTD#JGM

	<b>Común</b> Hipofosfatemia, deshidratación	hipopotasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Común</b> Depresión, insomnio	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy Común</b> Cefalea, mareos <b>Común</b> Neuropatía sensorial periférica, disgeusia	<b>Común</b> <b>Síncope</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>Poco Común</b> Arritmia	
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Común</b> Hipotensión	<b>Común</b> Embolia pulmonar, hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Común</b> Disnea, tos <b>Común</b> Dolor bucofaríngeo, disfonía	<b>Común</b> Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Común</b> Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia <b>Común</b> Dolor abdominal superior, estomatitis, boca seca	<b>Común</b> Dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, estomatitis
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy Común</b> Exantema, prurito <b>Común</b> Sequedad de la piel, sudoración nocturna, eritema	<b>Común</b> Exantema, prurito
<b>Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Común</b> Espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia <b>Común</b> Dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical	<b>Común</b> Debilidad muscular, dolor cervical
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Común</b> Lesión renal aguda
<b>Trastornos generales y en el lugar de la inyección</b>	<b>Muy Común</b> Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico <b>Común</b> Malestar general,	<b>Común</b> Fatiga, astenia

	escalofríos	
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Muy Común</b> Aumento de la alanina aminotransferasa <b>Común</b> Pérdida de peso, aumento de la bilirrubina en sangre	

Reacciones adversas reportadas post comercialización en pacientes tratados con Lenalidomida:

<b>Clasificación órgano-sistema/ Término preferente</b>	<b>Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Frecuencia desconocida</b> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<b>Frecuencia desconocida</b> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>		<b>Raras</b> Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Frecuencia desconocida</b> Hemofilia adquirida	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Raras</b> Reacción anafiláctica <b>Frecuencia desconocida</b> Rechazo del trasplante de órganos sólidos	<b>Raras</b> Reacción anafiláctica
<b>Trastornos endócrinos</b>	<b>Común</b> Hipertiroidismo	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Poco Común</b> Hipertensión pulmonar	<b>Raras</b> Hipertensión pulmonar <b>Frecuencia desconocida</b> Neumonitis intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		<b>Frecuencia desconocida</b> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Frecuencia desconocida</b> Fallo hepático agudo,	<b>Frecuencia desconocida</b> Fallo hepático agudo,

RE-2025-00599770-APN-DTD#JGM

	hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica/colestásica mixta	hepatitis tóxica
<b>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</b>		<p><b>Poco Común</b> Angioedema</p> <p><b>Raras</b> Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica</p> <p><b>Frecuencia desconocida</b> Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos</p>

**NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto puede contactarse al +54 (011) 4709-9020 o vía e-mail a [farmacovigilancia@celnova.com](mailto:farmacovigilancia@celnova.com)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

**SOBREDOSIFICACION:** No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes con MM, SMD y LCM. En caso de sobredosis, se recomienda la atención de apoyo.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

**USO:** Cápsulas duras para administración oral.

**PRESENTACIONES:**

Lenalinova 5 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 5 mg.

Lenalinova 10 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 10 mg.

Lenalinova 15 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 15 mg.

Lenalinova 25 mg: Envases conteniendo 21 ó 28 Cápsulas duras de 25 mg.

**CONSERVACIÓN:** Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes. La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

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

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail: [farmacovigilancia@celnova.com](mailto:farmacovigilancia@celnova.com)

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 57.871

**CELNOVA ARGENTINA S.A.**

Talcahuano 461/63, Villa Martelli

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Farm. María Laura Ciciliani

**ELABORADO EN:** Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina ó Virgilio 844/56, C.A.B.A., Argentina

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA INCLUIDO EN UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.**

Última revisión: Octubre 2024



Farm. María Laura Ciciliani  
Directora Técnica - Apoderada  
Celnova Argentina S.A.  
MP 20510 - MN 16841



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-108239642 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.