

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 FD&C Amarillo N°6 0,00073200 mg; Colorante D&C Amarillo N°10 (amarillo de quinoleína) 0,02928000 mg; Dióxido de titanio 0,3832752 mg; Gelatina csp 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; Colorante amarillo FD&C N° 6 0,00310400 mg; Colorante carmoisina (azorrubina) 0,15520000 mg; Dióxido de titanio 0,6094704 mg; Gelatina csp 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 0,64271424 mg; Gelatina csp 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; Colorante D&C amarillo N°10 (amarillo de quinoleína) 0,05432000 mg; Colorante FD&C

amarillo N°6 (amarillo 6) 0,00232800 mg;
Dióxido de titanio 0,6371736 mg; Gelatina csp 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 inmunomoduladores 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- α , 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. Cmax 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 (CLcr \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 de grasa 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 hidroxilenalidomida 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 hidroxilenalidomida 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: No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de Lenalidomida.

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:

La dosis inicial recomendada de Lenalinova 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.

La dosis recomendada de dexametasona en pacientes con tratamiento previo es de 40 mg/día, administrados vía oral en una toma, en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de

28 días por los primeros 4 ciclos de terapia.

La dosis es reducida a 40 mg/día, administrados vía oral en una toma, en los días 1 a 4 de cada ciclo de 28 días, luego de los primeros 4 ciclos de terapia.

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

En pacientes no aptos para trasplante autólogo de células madre, el tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos tóxicos inaceptables.

En pacientes aptos para trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de 4 ciclos del tratamiento con Lenalinova.

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

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.

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Quando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a <30,000/mcl	Interrumpir el tratamiento con Lenalinova, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a \geq 30,000/mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor, No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
Para cada caída posterior <30,000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a \geq 30,000/mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor, No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Quando los neutrófilos:	Acción recomendada:

Caen a <1,000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova, 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 Lenalinova o la dosis inicial.
Regresan a \geq 1,000/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 <1,000/mcl	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a \geq 1,000/mcl	Reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis menor. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

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:

La dosis inicial recomendada de Lenalinova es 10 mg diarios. El tratamiento puede o no modificarse en base a hallazgos clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de SMD:

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuentos de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciado el tratamiento con 10 mg diarios:	
Si recuento basal $\geq 100,000/\text{mcl}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50,000/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 50,000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si el recuento basal $< 100,000/\text{mcl}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Si basal $\geq 60,000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 50,000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si basal $< 60,000/\text{mcl}$ y regresa a $\geq 30,000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30,000/\text{mcl}$ ó $< 50,000/\text{mcl}$ con transfusiones plaquetarias.	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 30,000/\text{mcl}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar el tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con una dosis de 5 mg diarios, deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30,000/\text{mcl}$ ó $< 50,000/\text{mcl}$ con transfusiones plaquetarias.	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 30,000/\text{mcl}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar el tratamiento con 2,5 mg de Lenalinova por día.

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)+	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios:	
Si ANC basal $\geq 1.000/\text{mcl}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<750/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 1.000/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg de Lenalinova por día.
Si ANC basal $< 1.000/\text{mcl}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<500/\text{mcl}$	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 5 mg de Lenalinova por día.
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$<500/\text{mcl}$ por ≥ 7 días ó $<500/\text{mcl}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar tratamiento con 5 mg diarios de Lenalinova.

ANC: Recuento absoluto de neutrófilos.

Los pacientes que experimentan neutropenia con dosis de 5 mg diarios, deben tener un ajuste de dosis de las siguientes maneras:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$<500/\text{mcl}$ por ≥ 7 días ó $<500/\text{mcl}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con Lenalinova.
Regresan a $\geq 500/\text{mcl}$	Reanudar el tratamiento con 2,5 mg de Lenalinova por día.

Otras toxicidades en Grado 3 ó 4 en Síndrome mielodisplásico

Para otras toxicidades grados 3 o 4 que se consideran relacionadas con Lenalinova, discontinuar 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 Síndrome mielodisplásico:

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

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.

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.

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en LCM	
<i>Cuando las plaquetas:</i>	<i>Acción recomendada:</i>
Caen a $<50.000/\text{mcl}$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcl}$	Reiniciar el tratamiento con reducción de dosis a 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de los 5 mg diarios.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en LCM	
<i>Cuando los neutrófilos:</i>	<i>Acción recomendada:</i>

Caen a <1.000/mcl durante al menos 7 días ó Caen a <1.000/mcl con temperatura asociada $\geq 38,5$ °C ó Caen a < 500/mcl	Interrumpir el tratamiento con Lenalinova, continuar con MONITOREO COMPLETO DE SANGRE semanal.
Regresan a ≥ 1.000 /mcl	Reiniciar el tratamiento con reducción de dosis a 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de los 5 mg diarios.

Otras toxicidades en Grado 3 ó 4 en Linfoma de células del manto

Para otras toxicidades grados 3 o 4 que se consideran relacionadas con Lenalinova, discontinuar 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 Linfoma de células del manto:

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

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 Lenalinova 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 (Cockcroft-Gault)	Dosis en LCM	Dosis en SMD
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-60 mL/min	10 mg cada 24hs	5 mg cada 24hs
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

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en MM
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-50 mL/min	10 mg cada 24hs
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.

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".

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 delección 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 embrío-fetal.

Un estudio publicado sobre el desarrollo embrío-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.

Tromboembolismo arterial y venoso:

Los eventos de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial se incrementan en pacientes tratados con Lenalinova. Los pacientes con factores de riesgo preexistentes conocidos, incluyendo trombosis previa, pueden estar en gran riesgo y se

deben tomar acciones para minimizar todos los factores susceptibles de ser modificados (por ej.: hiperlipidemias, hipertensión, fumadores).

Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe basar en una evaluación de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente. Instruir a los pacientes para que reporten en forma inmediata cualquier signo o síntoma que sugiera que está padeciendo un evento trombótico.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs) y los estrógenos pueden incrementar aún más el riesgo de trombosis y su uso debe basarse en una evaluación riesgo-beneficio en los pacientes que toman Lenalinova.

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.

Infección con o sin Neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones. Entre ellas la neumonía. Se produjeron infecciones de grado ≥ 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:

Se informó sobre angioedema y reacciones dermatológicas graves, incluso Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estos eventos pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada al tratamiento con talidomida, no deben recibir Lenalidomida.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para erupción cutánea grado 2-3. También debe suspenderse en caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica y no debe reanudarse después de la suspensión debido a estas reacciones.

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 ≤ 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

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.

Digoxina: Al co-administrar digoxina con Lenalidomida (10 mg/día), la C_{max} y el AUC 0-∞ 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.

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 (anofthalmos, 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 anomalía 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 / dexametasona 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
Infecciones e Infestaciones	<p>Muy común Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección neutropénica, bronquitis, gripe, gastroenteritis, sinusitis, nasofaringitis, rinitis.</p> <p>Común Infección, Infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar.</p>	<p>Muy común Neumonías, infección neutropénica</p> <p>Común Sepsis, bacteriemia, infección pulmonar, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis, gripe, gastroenteritis, herpes zóster, infección</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<p>Común Síndrome mielodisplásico</p>	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	<p>Muy Común Neutropenia, Neutropenia febril, Trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia.</p>	<p>Muy Común Neutropenia, Neutropenia febril, Trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia.</p> <p>Común Pancitopenia</p>
Trastornos metabólicos y nutricionales	<p>Muy Común Hipopotasemia</p>	<p>Común Hipopotasemia, deshidratación</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p>Muy Común Parestesia</p> <p>Común Neuropatía periférica</p>	<p>Común Cefalea</p>
Trastornos vasculares	<p>Común Embolia pulmonar</p>	<p>Común Trombosis venosa profunda</p>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Común Tos Común Disnea, Rinorrea	Común Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy Común Constipación, diarrea, dolor abdominal, náuseas Común Vómitos, dolor abdominal superior	Común Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Muy Común Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	Común Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Muy Común Exantema, sequedad de la piel	Común Exantema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy Común Espasmos musculares. Común Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y en el lugar de la administración	Muy Común Fatiga, astenia, pirexia	Común 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:

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Muy común Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis, rinitis.	Común Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), celulitis, sepsis, infección pulmonar, bronquitis, infección de las vías respiratorias, infección

	Común Sepsis, infección pulmonar, infección de las vías urinarias, sinusitis	de las vías urinarias, enterocolitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco común Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide de piel.	Común Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel Poco Común Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Común Neutropenia, trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias Común Neutropenia febril, pancitopenia Poco Común Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy Común Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenias Común Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica Poco Común Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Común Hipersensibilidad	
Trastornos endócrinos	Común Hipotiroidismo	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy Común Hipopotasemia, hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hipoponatremia, deshidratación, disminución del apetito, pérdida de peso Común Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia	Común Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, deshidratación, disminución del apetito, pérdida de peso

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

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

	con eosinofilia y síntomas sistémicos, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy Común Debilidad muscular, espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, (incluido dolor de espalda), dolor en las extremidades, mialgia artralgia. Común inflamación de las articulaciones	Común Debilidad muscular, dolor óseo, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda). Poco Común Inflamación de las articulaciones
Trastornos renales y urinarios	Muy Común Insuficiencia renal (incluida aguda) Común Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria Poco Común Síndrome de Fanconi adquirido	Poco Común Necrosis tubular renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Común Disfunción eréctil	
Trastornos generales y en el lugar de la administración	Muy Común Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndromeseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) Común Dolor torácico, letargia	Muy Común Fatiga Común Edema periférico, pirexia, astenia.
Exploraciones complementarias	Muy Común Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. Común	

	Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Común Caidas, 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	Muy común Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Muy Común Neumonía Común Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	Muy Común Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias Común Neutropenia febril
Trastornos endócrinos	Muy común Hipotiroidismo	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy común Disminución del apetito Común Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Común Hiperglucemia, disminución del apetito.
Trastornos psiquiátricos		Común Alteración del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Muy común Mareos, cefalea Común Parestesia	

Trastornos cardíacos		Común Infarto de miocardio agudo fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Común Hipertensión, hematoma	Común Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Común Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Muy Común Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento Común Sequedad de boca, dispepsia	Común Diarrea, náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	Común Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	Común Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Muy Común Exantema, sequedad de la piel, prurito	Común Exantemas, prurito
Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo	Muy Común Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	Común Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		Común Insuficiencia renal
Trastornos generales y en el lugar de la administración	Muy Común Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor	Común Pirexia

	musculoesquelético, cefalea)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Común Caídas

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

Clasificación órgano-sistema/ Término preferente	Todas las Reacciones Adversas / Frecuencia	Reacciones adversas Grado 3-4 / Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Muy común Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía. Común Sinusitis	Común Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), neumonía.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Común Reacción de exacerbación tumoral	Común Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas, carcinoma basocelular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Común Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias, anemia Común Neutropenia febril	Muy Común Trombocitopenia, neutropenia, anemia Común Neutropenia febril, leucopenias
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy Común Disminución del apetito, pérdida de peso, Hipopotasemia Común Deshidratación	Común Deshidratación, hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Común Insomnio	

Trastornos del sistema nervioso	Común Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	Común Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	Común Vértigo	
Trastornos cardíacos		Común Infarto de miocardio agudo (incluido agudo), insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Común Hipotensión	Común Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Común Disnea	Común Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy Común Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento Común Dolor abdominal	Común Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Muy Común Exantema, (incluida dermatitis alérgica), prurito Común Sudoración nocturna, sequedad de la piel	Común Exantemas
Trastornos músculo esquelético y del tejido conectivo	Muy Común Espasmos musculares, dolor de espalda Común Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	Común Dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Común Insuficiencia renal
Trastornos generales y en el lugar de la inyección	Muy Común Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos) Común	Común Pirexia, astenia, fatiga

Reacciones adversas reportadas post comercialización en pacientes tratados con Lenalidomida:

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

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57871

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

Última revisión: Agosto 2021

DI-2021-5793-APN-ANMAT#MS

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

CELNOVA ARGENTINA S.A

Talcahuano 461/63. Villa Martelli.

Provincia de Buenos Aires. Argentina.

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



CELNOVA
PHARMA

PRM-LEN-07