

Lenangio Cápsulas 5, 10, 15, 25 mg.
Lenalidomida
Ficha Técnica

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

LENANGIO Cápsulas

GRUPO FARMACOTERAPEUTICO

Otros inmunomoduladores, inmunosupresores.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Indicaciones

- LENALIDOMIDA en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Síndromes mielodisplásicos
- LENALIDOMIDA está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.
- Linfoma de células del manto
- LENALIDOMIDA está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.

Posología y forma de administración

El tratamiento con Lenangio debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Para todas las indicaciones descritas a continuación:

- La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.
- Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.
- En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.
- Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el

paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

- Se modifica la dosis basa en hallazgos clínicos y de laboratorio
- Los ajustes de dosis, durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento, son recomendando para manejar trombocitopenia grado 3 y 4, neutropenia, u otro grado de toxicidad 3 o 4 relacionado con lenalidomida.
- En el caso de neutropenia, el uso de factores de crecimiento en el manejo del paciente debe ser considerado.
- Si han transcurrido menos de 12 horas desde la última dosis, el paciente puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar la dosis en el horario habitual, el paciente no debe tomar la dosis y debe esperar a tomarla al día siguiente en el horario habitual.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

LENALIDOMIDA debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos. Las cápsulas de LENALIDOMIDA deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Mieloma múltiple

La dosis inicial recomendada de LENALIDOMIDA es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 7 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con LENALIDOMIDA.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con LENALIDOMIDA, seguir con un hemograma completo semanal
Regresan a \geq 30.000/mcL	Reanudar LENALIDOMIDA con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a \geq 30.000/mcL	Reanudar LENALIDOMIDA con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 1000/mcL	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA, seguir con un CBC semanal
Regresan a \geq 1000/mcL y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar LENALIDOMIDA en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a \geq 1000/mcL y hay otra toxicidad	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a \geq 1000/mcL	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Otras toxicidades grados 3/4 en MM

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

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de LENALIDOMIDA es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

-Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
LENANGIO CAPSULAS

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

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$ -	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios

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

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg día por medio

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)
--

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
LENANGIO CAPSULAS

Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
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 LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
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 LENALIDOMIDA
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con LENALIDOMIDA, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Linfoma de células del manto

La dosis inicial recomendada de LENALIDOMIDA es de 25 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días para el linfoma de células del manto en recidiva o refractario. El tratamiento debe

continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se manifieste una toxicidad inaceptable. El tratamiento continúa, se modifica o se discontinúa sobre la base de los hallazgos clínicos o de laboratorio.

Ajustes de dosis por 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 grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con LENALIDOMIDA.

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a < 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA y realizar un hemograma completo de forma semanal Reanudar LENALIDOMIDA en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Regresan a \geq 50.000/mcL	

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a <1000/mcL por al menos 7 días o Caen a <1.000/mcL con una temperatura asociada \geq 38,5° C o Caen a <500/mcL	Interrumpir tratamiento con LENALIDOMIDA y realizar un hemograma completo de forma semanal
Regresan a \geq 1.000/mcL	

Otras toxicidades grados 3/4 en LCM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con LENALIDOMIDA, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Dosis inicial para insuficiencia renal en MM, SMD o LCM

Como LENALIDOMIDA se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan 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 un estudio farmacocinético

en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial de LENALIDOMIDA para pacientes con CLcr < 60 ml/min.

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

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en SMD o LCM

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en LCM	Dosis en SMD
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-60 mL/min	10 mg Cada 24 horas	5 mg Cada 24 horas
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg Cada 48 horas	5 mg Cada 48 horas
Enfermedad renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg Una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar la dosis después de efectuada la diálisis.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en MM

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en MM
Insuficiencia renal moderada	CLcr 30-50 mL/min	10 mg Cada 24 horas
Insuficiencia renal severa	CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg Cada 48 horas
Enfermedad renal en etapa terminal	CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg Una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.

Insuficiencia renal moderada para MM: considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Tras el inicio de la terapia con LENALIDOMIDA, el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de LENALIDOMIDA debería basarse en la tolerancia al tratamiento de cada paciente, como se describe en otra parte.

Método de administración

Uso vía oral

Las cápsulas de Lenangio 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 así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

Contraindicaciones

- ☐ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- ☐ Mujeres embarazadas.
- ☐ Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- ☐ Advertencias sobre el embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida en los seres humanos.

En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

- ☐ Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año (la amenorrea después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

- ☐ Asesoramiento

En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:

- Comprende el riesgo teratógeno esperado para el feto.
- Comprende la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida.

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía), durante el tratamiento y durante 1 semana después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.
- Comprender que si su pareja se queda embarazada mientras él toma Lenangio o poco después de haber dejado de tomar Lenangio, él debe informar inmediatamente a su médico, y que es recomendable derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología para que la evalúe y la asesore.

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

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

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel
- Sistemas “depot” de liberación de acetato de medroxiprogesterona

- Ligadura de trompas
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos
- Inhibidores de la ovulación que contienen progestágeno solo (p. ej. desogestrel)

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida en terapia combinada, y en menor medida en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto que toman lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con dexametasona.

Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos.

En general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no están recomendados, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

- Pruebas de embarazo

En las mujeres con capacidad de gestación deben efectuarse pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml bajo supervisión médica y conforme a la práctica habitual, tal como se explica a continuación. Este requisito incluye a las mujeres con capacidad de gestación que practican una abstinencia sexual absoluta y continua. Idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. Lenalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.

- Antes de iniciar el tratamiento

Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recetar lenalidomida o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con lenalidomida.

- Seguimiento y finalización del tratamiento

Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

- Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas al médico sin usar al final del tratamiento para la eliminación segura.

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del tratamiento con lenalidomida.

- Material informativo, prescripción y restricciones de dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo. El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, sobre el riesgo teratógeno y las estrictas medidas de prevención del embarazo como se especifican en el Programa de Prevención del Embarazo, así como proporcionar a los pacientes el material informativo del paciente apropiado, la tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente de conformidad con el sistema nacional implementado de tarjeta del paciente. En colaboración con la autoridad nacional competente, se ha implementado un sistema de distribución controlada a nivel nacional. El sistema de distribución controlada incluye el uso de una tarjeta del paciente y/o una herramienta equivalente para controles de prescripción y/o de dispensación, y la recogida de datos detallados relacionados con la indicación a fin de vigilar estrechamente el uso fuera de indicación dentro del territorio nacional. Idealmente, las pruebas de embarazo, la prescripción y la dispensación deben tener lugar el mismo día. La dispensación de lenalidomida a mujeres con capacidad de gestación debe tener lugar en los 7 días siguientes a la prescripción y después de obtener un resultado negativo supervisado por un médico en las pruebas de embarazo.

Otros peligros

- Infarto al miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

- Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

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) y 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.

- Neutropenia y trombocitopenia

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias. En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en

los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una reducción de la dosis.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento en el control de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con una terapia de mantenimiento con lenalidomida

Las reacciones adversas en CALGB 100104 incluyeron acontecimientos notificados después de dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (HDM/ASCT, por sus siglas en inglés), así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

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 el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de diagnóstico inicial.

Reacción de exacerbación tumoral y síndromes de lisis tumoral

Debido a que lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han observado casos de SLT y de RET con frecuencia en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y con poca frecuencia en pacientes con linfomas, que fueron tratados con lenalidomida. Se han notificado casos mortales de SLT durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes con riesgo de sufrir SLT y RET son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe tener precaución al administrar lenalidomida en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes, especialmente durante el primer ciclo o durante el aumento de la dosis, y se deben adoptar las precauciones adecuadas. Se han descrito casos raros de SLT en pacientes con MM tratados con lenalidomida y ningún caso en pacientes con SMD tratados con lenalidomida.

Carga tumoral

Linfoma de células del manto

No está recomendado el uso de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con una carga tumoral

elevada si hay otras opciones terapéuticas disponibles.

Reacción de exacerbación tumoral

Linfoma de células del manto

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE)

- Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas en pacientes tratados con lenalidomida. 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.

- Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos graves de SSJ, NET y DRESS con el uso de 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 suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas 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 con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

- Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Lenangio contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP hematológicas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y ASCT. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado.

Progresión a leucemia mieloide aguda en SDM 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).

- 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

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 posibles riesgos.

Trastornos hepáticos

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

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

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial que se habían sometido a un ASCT. 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.

- Pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en inglés, International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (por sus siglas en inglés, Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 o CLcr < 60 ml/min cuando se administra lenalidomida en combinación. Se debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estadio III del ISS, el estado funcional de ECOG ≤ 2 o el CLcr < 60 ml/min.

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona

Anticonceptivos orales

No se ha realizado ningún estudio de interacción 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.

Warfarina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La administración concomitante de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

La administración concomitante de 10 mg una vez al día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14 %, con un IC (intervalo de confianza) del 90 % [0,52 %-28,2 %]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

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.

Dexametosana

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido al potencial teratógeno, se debe prescribir lenalidomida bajo un Programa de Prevención del Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Mujeres con capacidad de gestación/ anticoncepción en varones y mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana tras finalizar del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarazo

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño.

Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si lenalidomida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lenalidomida.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de lenalidomida de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces las dosis humanas de 25 mg y 10 mg, respectivamente, en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

- Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con una terapia de mantenimiento con lenalidomida

Se aplicó un enfoque conservador para determinar las reacciones adversas en CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron acontecimientos notificados después de HDM/ASCT, así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis que identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento sugiere que las frecuencias descritas en la tabla 1 pueden ser superiores a las observadas realmente durante el período de tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron:

- neumonías (10,6 %; término combinado) en IFM 2005-02
- infección pulmonar (9,4 % [9,4 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en CALGB 100104.

- Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8 %)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5%).

- Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que no son candidatos a trasplantarse tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR+R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MPp+p) fueron:

- neutropenia febril (6,0 %)
- anemia (5,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con MPR+R o MPR+ p que con MPp+p fueron: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (70,0 %), leucopenia (38,8 %), estreñimiento (34,0 %), diarrea (33,3 %), erupción cutánea (28,9 %), pirexia (27,0 %), edema periférico (25,0 %), tos (24,0 %), disminución del apetito (23,7 %) y astenia (22,0 %).

- Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de grado 4

Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9 %), neutropenia (42,2 %), estreñimiento (40,5 %), diarrea (38,5 %), calambres musculares (33,4 %), anemia (31,4 %), trombocitopenia (21,5 %) y erupción cutánea (21,2 %).

- Síndromes mielodisplásicos

- Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

- Tabla resumen para monoterapia en MM

Tabla 1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p><u>Muy frecuentes</u> Neumonías[◇], ^a, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis[◇], gripe[◇], gastroenteritis[◇], sinusitis, nasofaringitis, rinitis</p> <p><u>Frecuentes</u> Infección[◇], infección del tracto urinario^{◇*}, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Neumonías[◇], ^a, infección neutropénica</p> <p><u>Frecuentes</u> Sepsis[◇], ^b, bacteriemia, infección pulmonar[◇], infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis[◇], gripe[◇], gastroenteritis[◇], herpes zóster[◇], infección[◇]</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<p><u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico^{◇*}</p>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^{^,◇}, neutropenia febril^{^,◇}, trombocitopenia^{^,◇}, anemia, leucopenia[◇], linfopenia</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Neutropenia^{^,◇}, neutropenia febril^{^,◇}, trombocitopenia^{^,◇}, anemia, leucopenia[◇], linfopenia</p> <p><u>Frecuentes</u> Pancitopenia[◇]</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><u>Muy frecuentes</u> Parestesia</p> <p><u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica^c</p>	<p><u>Frecuentes</u> Cefalea</p>
Trastornos vasculares	<p><u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar^{◇*}</p>	<p><u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda^{^,◇,d}</p>

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
LENANGIO CAPSULAS

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Tos	<u>Frecuentes</u> Disnea [◇]
Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonías ^{◇, a} , infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis [◇] , gripe [◇] , gastroenteritis [◇] , sinusitis, nasofaringitis, rinitis <u>Frecuentes</u> Infección [◇] , infección del tracto urinario ^{◇*} , infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar	<u>Muy frecuentes</u> Neumonías ^{◇, a} , infección neutropénica <u>Frecuentes</u> Sepsis ^{◇, b} , bacteriemia, infección pulmonar [◇] , infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis [◇] , gripe [◇] , gastroenteritis [◇] , herpes zóster [◇] , infección [◇]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico ^{◇*}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] , linfopenia	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] , linfopenia <u>Frecuentes</u> Pancitopenia [◇]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Parestesia <u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica ^c	<u>Frecuentes</u> Cefalea
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar ^{◇*}	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda ^{^,◇,d}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Tos	<u>Frecuentes</u> Disnea [◇]

[◇] Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial que se habían sometido a un ASCT

1. Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos

[^] Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

^a El término combinado del efecto adverso "Neumonía" incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por *klebsiella*, neumonía por *legionella*, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

^b El término combinado del efecto adverso "Sepsis" incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos

^c El término combinado del efecto adverso "Neuropatía periférica" incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía

^d El término combinado del efecto adverso "Trombosis venosa profunda" incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

- Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma múltiple

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en patients con mieloma múltiple tratados con lenalidomina en combinación con dexametasona, o melfalan y prednisona.

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis</p> <p>Frecuentes Sepsis, sinusitis</p>	<p>Frecuentes Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	<p>Poco frecuentes Carcinoma basocelular Carcinoma epidermoide de piel*</p>	<p>Frecuentes Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel**</p> <p>Poco frecuentes Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p>Muy frecuentes Neutropenia[^], trombocitopenia[^], anemia, trastorno hemorrágico[^], leucopenias</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril, pancitopenia</p> <p>Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica</p>	<p>Muy frecuentes Neutropenia[^], trombocitopenia[^], anemia, leucopenias</p> <p>Frecuentes Neutropenia febril[^], pancitopenia, anemia hemolítica</p> <p>Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía</p>

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad [^]	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso Frecuentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación	Frecuentes Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Depresión, insomnio Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, insomnio
Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica

<p>Trastornos vasculares</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^</p> <p><u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis^</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^</p> <p><u>Frecuentes</u> Vasculitis</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Disnea, epistaxis^</p>	<p><u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio, disnea</p>
<p>Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente</p>	<p>Todas las RAM/frecuencia</p>	<p>RAM de grado 3-4/frecuencia</p>
<p>Trastornos gastrointestinales</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia</p> <p><u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragias rectales, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) ^, sequedad de boca, estomatitis, disfagia</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Colitis, tiflitis</p>	<p><u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos</p>
<p>Trastornos hepatobiliares</p>	<p><u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático^</p>	<p><u>Frecuentes</u> Colestasis, pruebas anormales de la función hepática</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Fallo hepático^</p>
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p>	<p><u>Muy frecuentes</u> Exantemas, prurito</p>	<p><u>Frecuentes</u> Exantemas</p>

	<p><u>Frecuentes</u> Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia</p> <p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Debilidad muscular, dolor óseo</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Inflamación de las articulaciones</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Muy frecuentes</u> Insuficiencia renal (incluida aguda)</p> <p><u>Frecuentes</u> Hematuria[^], retención urinaria, incontinencia urinaria</p> <p><u>Poco frecuentes</u> Síndrome de Fanconi adquirido</p>	<p><u>Poco frecuentes</u> Necrosis tubular renal</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Frecuentes</u> Disfunción eréctil</p>	
Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos)</p> <p><u>Frecuentes</u> Dolor torácico, letargia</p>	<p><u>Frecuentes</u> Fatiga, pirexia, astenia</p>
Exploraciones complementarias	<p><u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva</p>	

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Caídas, contusión [^]	
---	---	--

[^]Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

*

Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

** Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de diagnóstico inicial tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

-Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	<u>Muy Frecuentes</u> Neumonía [◇] <u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^◇}
Trastornos endocrinos	<u>Muy frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito <u>Frecuentes</u> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	<u>Frecuentes</u> Hiperglucemia [◇] , disminución del apetito
Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Trastornos psiquiátricos		<u>Frecuentes</u> Alteración del estado de ánimo ^{◇~}
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Mareos, cefalea <u>Frecuentes</u> Parestesia	

Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo [◇] , fibrilación auricular [◇] , insuficiencia cardíaca [◇]
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipertensión, hematoma	<u>Frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [◇]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Epistaxis [^]	
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Sequedad de boca, dispepsia	<u>Frecuentes</u> Diarrea [◇] , náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas, sequedad de la piel, prurito	<u>Frecuentes</u> Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda [◇]
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◇]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, edema periférico, síndromeseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	<u>Frecuentes</u> Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		<u>Frecuentes</u> Caídas

[^]Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

[◇]Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.

[~]La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida

Tabla 4. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía <u>Frecuentes</u> Sinusitis	<u>Frecuentes</u> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) [◇] , neumonía [◇]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral	<u>Frecuentes</u> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas [◇] , carcinoma basocelular [◇]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias, anemia <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril	<u>Muy frecuentes</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^◇} , anemia [◇] <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril ^{^◇} , leucopenias [◇]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia	<u>Frecuentes</u> Deshidratación [◇] , hiponatremia, hipocalcemia

	<u>Frecuentes</u> Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos	<u>Frecuentes</u> Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<u>Frecuentes</u> Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Vértigo	
Trastornos cardiacos		<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio agudo (incluido agudo) ^◇, insuficiencia cardiaca
Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipotensión	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda ◇, embolia pulmonar^◇, hipotensión◇
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea	<u>Frecuentes</u> Disnea ◇
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas ◇, vómitos ◇, estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	<u>Frecuentes</u> Diarrea ◇, dolor abdominal ◇, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular◇, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal◇

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos)	<u>Frecuentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fatiga
	<u>Frecuentes</u> Escalofríos	

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Hipotensión	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda [◇] , embolia pulmonar ^{^◇} , hipotensión [◇]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea	<u>Frecuentes</u> Disnea [◇]
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas [◇] , vómitos [◇] , estreñimiento <u>Frecuentes</u> Dolor abdominal	<u>Frecuentes</u> Diarrea [◇] , dolor abdominal [◇] , estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <u>Frecuentes</u> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares, dolor de espalda <u>Frecuentes</u> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	<u>Frecuentes</u> Dolor de espalda, debilidad muscular [◇] , dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		<u>Frecuentes</u> Insuficiencia renal [◇]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos) <u>Frecuentes</u> Escalofríos	<u>Frecuentes</u> Pirexia [◇] , astenia [◇] , fatiga

[^]Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

^oEfectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto. Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

- Estudio de fase II controlado de linfoma de células del manto
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el ≥ 1 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el ≥ 1 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
- Estudio de fase II de un solo grupo de linfoma de células del manto
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

Tabla resumen de las reacciones adversas postcomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Tabla 5. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso postcomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<u>Frecuencia no conocida</u> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		<u>Raras</u> Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuencia no conocida</u> Hemofilia adquirida	
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Frecuencia no conocida</u> Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		<u>Frecuencia no conocida</u> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	<u>Frecuencia no conocida</u> Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<u>Poco frecuentes</u> Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^ Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos^
--	--	---

^Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- Teratogenicidad

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de lenalidomida en los seres humanos.

- Neutropenia y trombocitopenia

1. Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que se han sometido a un ASCT tratados con mantenimiento con lenalidomida.

El mantenimiento con lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 16,4 % frente al 0,7 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en IFM 2005-02, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 0,3 % frente al 0 % en IFM 2005-02, respectivamente).

El mantenimiento con lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 37,5 % frente al 30,3 % [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 13,0 % frente al 2,9 % en IFM 2005-02, respectivamente).

2. Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial se asocia con una menor frecuencia de neutropenia de grado 4 (8,5 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (15 %). Se observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en Rd y Rd18 en comparación con 0,7 % en MPT).

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (11 %).

- c) Mieloma múltiple de diagnóstico inicial: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (7,8 %). Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 0,0 % en MPp+p).

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (13,7 %).

3. Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona).

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3 % y 0,0 % en los tratados con placebo/dexametasona).

4. Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 14,9 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 2,2 % de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con placebo. Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de

trombocitopenia de grado 3 o 4 (37 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 1,5 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III).

5. Pacientes con linfoma de células del manto

En los pacientes con linfoma de células del manto, lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (43,7 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 33,7 % en los pacientes del grupo de control en el estudio de fase II). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 6,0 % de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

6. Tromboembolismo venoso

El uso de la combinación de lenalidomida con dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona o en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida en monoterapia.

En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

7. Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo.

8. Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la clasificación de órganos del sistema: trastornos de la sangre y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia intracraneal); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (epistaxis); trastornos gastrointestinales (hemorragia gingival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); trastornos renales y urinarios (hematuria); lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

9. Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

10. Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y DRESS con el uso de lenalidomida. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no

deberán recibir lenalidomida.

11. Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma previamente tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides.

12. Leucemia mieloide aguda

- Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico inicial que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT. Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de diagnóstico inicial en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

- Síndromes mielodisplásicos

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de delección (5q). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8 % en pacientes con una anomalía de delección (5q) aislada en comparación con el 17,3 % en pacientes con delección (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6 % en pacientes con un cariotipo complejo.

13. Trastornos hepáticos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

14. Rabdomiólisis

Se han observado casos raros de rabdomiólisis, algunos de ellos cuando se administra lenalidomida con una estatina.

15. Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo.

16. Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

17. Trastornos gastrointestinales

Se han notificado perforaciones gastrointestinales durante el tratamiento con lenalidomida. Las perforaciones gastrointestinales pueden dar lugar a complicaciones sépticas y pueden asociarse con un desenlace mortal.

18. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de lenalidomida en pacientes, aunque, en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg y, en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 400 mg. La TLD en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

Propiedades Farmacológicas

A) Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores,

El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

En SMD con deleción (5q), lenalidomida mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de lenalidomida,

cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

B) Propiedades farmacocinéticas

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica. En general, lenalidomida es más soluble en disolventes orgánicos; sin embargo, presenta una solubilidad máxima en un tampón de HCl 0,1 N.

▪ Absorción

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S- y R- de lenalidomida se aproxima al 56 % y 44 %, respectivamente.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50 % en la C_{máx} en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM.

▪ Distribución

La unión in vitro de (¹⁴C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23 % en los pacientes con mieloma múltiple y del 29 % en voluntarios sanos.

Lenalidomida está presente en el semen humano (<0,01 % de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.

▪ Biotransformación y eliminación

Los resultados de estudios de metabolismo humano in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza

por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90 %, con un 4 % de lenalidomida eliminada en heces.

El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y el 1,83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

- Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). 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.

- Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no

malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clasificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2,5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina >50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal <50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La $C_{máx}$ fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30 % del medicamento del organismo. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

- **Insuficiencia hepática**

Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve ($N=16$, bilirrubina total >1 a $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) o $AST > LSN$) e indican que la insuficiencia hepática leve no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

- **Otros factores intrínsecos**

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que el peso corporal (33-135 kg), el sexo, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen ningún efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

Información farmacéutica

Duración

Las cápsulas de lenalidomida son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se almacenan en el envase original (24 meses)

Precauciones de almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C .

Mantener fuera del alcance de los niños


QF Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Asesor Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA