República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4852-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 3 de Julio de 2021

Referencia: EX-2020-40642056-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-40642056-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORAORIO KEMEX S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RENGED / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; aprobada por Certificado Nº 57.900.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORAORIO KEMEX S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RENGED / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-51010566-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-51010630-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.900, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-40642056-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.03 22:01:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.03 22:01:23 -03:00

kemex

PROYECTO DE PROSPECTO

RENGED®

LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg

Cápsulas duras- Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Capsula de Renged 5 mg contiene

Lenalidomida 5.0 mg, Excipientes: Lactosa anhidra 147.0 mg; Celulosa Microcristalina 40.0 mg; Croscarmelosa sódica 6.0 mg; Estearato de magnesio 2.0 mg; Capsula: Colorante verde FD Y C Nº3 0.3362 g%, Colorante amarillo de Quinolina (D Y C N10 CI47005) 0.497 g%, Dióxido de Titanio 3.0800 g%, Colorante amarillo ocaso (CI15985) 0.0067 g%

Cada Capsula de Renged 10 mg contiene

Lenalidomida 10.0 mg, Excipientes: Lactosa anhidra 294.0 mg; Celulosa Microcristalina 80.0 mg; Croscarmelosa sódica 12.0 mg; Estearato de magnesio 4.0 mg; Capsula: Colorante azul brillante (CI 42090) 0.0873 g%, Colorante rojo F.D Y C Nº40 0.0672 g%, Dióxido de Titanio 3.0800 g%, Colorante rojo D&C Nº28 (CI 45410) 0.1174 g%, Colorante amarillo ocaso (CI 15985) 0.8489 g%

Cada Capsula de Renged 15 mg contiene

Lenalidomida 15.0 mg, Excipientes: Lactosa anhidra 289.0 mg; Celulosa Microcristalina 80.0 mg; Croscarmelosa sódica 12.0 mg; Estearato de magnesio 4.0 mg; Capsula: Colorante azul brillante (CI 42090) 0.2776 g%, Colorante amarillo tartrazina (CI19140) 0.1735 g%, Dióxido de Titanio 3.9600 g%

Cada Capsula de Renged 25 mg contiene

Lenalidomida 25.0 mg, Excipientes: Lactosa anhidra 200.0 mg; Celulosa Microcristalina 159.0 mg; Croscarmelosa sódica 12.0 mg; Estearato de magnesio 4.0 mg; Capsula: Colorante azul brillante (CI 42090) 0.1335 g%, Dióxido de Titanio 3.5200 g%, Colorante rojo D&C Nº28 (CI 45410) 0.0071 g%, Colorante amarillo ocaso (CI 15985) 0.0656 g%, Colorante rojo allura FD&C Nº40 (CI16035) 0.0346 g%

Acción Terapéutica: Agente Inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas.

Directora Técnica

Código ATC: L04AX04

Indicaciones y Uso

Mieloma múltiple

- Lenalidomida está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
- Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Síndromes mielodisplásicos

- Lenalidomida está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de deleción 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

Características Farmacológicas

Mecanismo de acción

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 micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas pro inflamatorias (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.

Propiedades Farmacocinéticas

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 (Cmáx) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa 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 comida rica en grasas y ricas 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 Cmáx 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 y SMD

Distribución: La unión in vitro de ^{14}C) 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 inhibidor 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

IF-2020-51070786-APN-DERNNMT

Directora Técnica

(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.

Se desconoce si lenalidomida es un inhibidor in vivo de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 u OCT2 en humanos, aunque no tiene un efecto inhibidor en concentraciones in vitro de hasta 20 µM.

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 alterar en la orina. La hidroxi-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.

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 prudente 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 del fármaco 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

Laboratorio Kemex S.A.
Directora Técnica

alteró la absorción oral de lenalidomida. La Cmáx 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 fármaco del organismo.

Insuficiencia hepática Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve (N=16, bilirrubina total >1 a ≤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 o SMD) no tienen ningún efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de lenalidomida en pacientes adultos.

Posología y administración

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es <1,0 x 10^9/l y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10^9/l.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. En pacientes ≥75 años, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada es de 10 mg una vez al día.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida	**Dexametasona**
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis –1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis –2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis –3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis –4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis –5	2,5 mg	NA

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	**Pauta recomendada**
Disminuyen a <25 x 10^9/l	Interrumpir la administración de lenalidomida durante el resto del ciclo[a]
Vuelven a ≥50 x 10^9/l	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

[a] Si se produce una Toxicidad Limitante de la Dosis (TLD) después del día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.

- *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	**Pauta recomendada**
Primera disminución a <0,5 x 10^9/l Vuelven a ≥1 x 10^9/l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a ≥0,5 x 10^9/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis –1 una vez al día
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10^9/l Vuelven a ≥0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Si se redujo la dosis de lenalidomida por una TLD hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) en función del criterio médico responsable si la continuación del tratamiento con lenalidomida/dexametasona produjo una mejoría en la función de la médula ósea

(ninguna TLD durante al menos 2 ciclos consecutivos y un RAN ≥1500/µL con un recuento de plaquetas ≥100 000/µL al comienzo de un ciclo nuevo con el nivel de dosis actual).

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

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es <1,5 x 10^9/l y/o si el recuento de plaquetas es <75 x 10^9/l.

Dosis recomendada

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

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida	**Melfalán**	**Prednisona**
Dosis inicial	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis −1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis −2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis −3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

[a] *Si la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés, Granulocyte colony-stimulating factor) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida*

Laboratorios Kemex S.A.
Dra. [illegible]
Directora Técnica

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a <25 x 10^9/l Vuelven a ≥25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis −1
Con cada disminución posterior por debajo de 30 x 10^9/l Vuelven a ≥30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis −2 o −3) una vez al día.

- *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a <0,5 x 10^9/l[a] Vuelven a ≥0,5 x 10^9/l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a ≥0,5 x 10^9/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis −1 una vez al día
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10^9/l Vuelven a ≥0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

[a] *Si el sujeto no ha recibido tratamiento con G-CSF, iniciar tratamiento con G-CSF. El día 1 del siguiente ciclo continuar con G-CSF según sea necesario y mantener la dosis de melfalán si la neutropenia fue la única TLD. De no ser así, reducir un nivel de dosis al comenzar el siguiente ciclo.*

En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en

ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 1,0 x 10^9/l y/o si el recuento de plaquetas es < 75 x 10^9/l o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es < 30 x 10^9/l.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

- Etapas de reducción de la dosis

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

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	**Pauta recomendada**
Primera disminución a < 30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis -1
Con cada disminución posterior a < 30 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 30 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

- Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a < 0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 10^9/l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida a la Dosis inicial una vez al día
Vuelven a ≥ 0,5 x 10^9/l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al Nivel de dosis -1 una vez al día
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Síndromes mielodisplásicos

El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 0,5 x 10^9/l y/o el recuento de plaquetas es < 25 x 10^9/l.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere asociada a lenalidomida.

Etapas de reducción de la dosis

Dosis inicial	10 mg una vez al día en los días 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis -1	5,0 mg una vez al día en los días 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -2	2,5 mg una vez al día en los días 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis -3	2,5 mg cada dos días en los días 1 al 28, cada 28 días

En el caso de los pacientes que reciben inicialmente 10 mg y que experimentan trombocitopenia o neutropenia:

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a< 25 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 25 x 10^9/l - < 50 x 10^9/l en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a ≥ 50 x 10^9/l en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 o -3)

- *Neutropenia*

Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Disminuyen a < 0,5 x 10^9/l	Interrumpir el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a ≥ 0,5 x 10^9/l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 o -3)

Suspensión de lenalidomida

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

Todos los pacientes

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

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con lenalidomida en caso de exantema cutáneo de grado 2 o 3. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativa, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 91 años de edad y con pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) de hasta 95 años de edad

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores que recibieron lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Antes de considerar el tratamiento, se debe evaluar detenidamente a los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y

Mayores.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

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

En los ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos para trasplante, el tratamiento combinado con lenalidomida se toleró peor en los pacientes mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos

adversos de grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

- Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón; los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores pueden tolerar peor el tratamiento. Se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y se aconseja monitorizar la función renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

- ***Mieloma múltiple***

Función renal (CLcr)	**Ajustes de la dosis** (Días 1 a 21 de los ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada (30 < CLcr < 50 ml/min)	10 mg una vez al día[1]
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	7,5 mg una vez al día[2] 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

[1] La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.
[2] En los países donde se comercializa la cápsula de 7,5 mg.

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

• ***Síndromes mielodisplásicos***

Función renal (CLcr)	**Ajustes de la dosis**	
Insuficiencia renal moderada (30 < CLcr < 50 ml/min)	Dosis inicial	5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis - 1	2,5 mg una vez al día (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis - 2	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis - 1	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis - 2	2,5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis) En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis	Dosis inicial	2,5 mg una vez al día (días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis - 1	2,5 mg una vez cada dos días (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de dosis - 2	2,5 mg dos veces a la semana (días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días)

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Vía oral

Las cápsulas de Lenalidomida deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han

IF-2020-41070786-APN-DERNNMT

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.

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

Advertencia 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 induce 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*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

*La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta la capacidad de gestación.

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 a utilizar métodos anticonceptivos 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 halla 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, 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 halla 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 Lenalidomida o poco después de haber dejado de tomar Lenalidomida, 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 usar un método anticonceptivo eficaz 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 trombo embolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman lenalidomida y dexametasona, y en menor medida en pacientes con síndromes mielodisplásicos 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 trombo embolismo 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 halla 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.

Varones

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 después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando un método anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se halla sometido a una vasectomía).

IF-2020-51070786-APN-DERMA#ANMAT

Precauciones adicionales

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

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 educacional, 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 educacional 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 educacional 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 en edad fértil 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.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardiovasculares

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos, y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente

controlados y se deben 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 trombo embolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de trombo embolismo arterial (principalmente infarto de miocardio y eventos cerebro vasculares). Se observó tromboembolismo venoso en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico y en monoterapia en síndromes mielodisplásicos.

En pacientes con síndromes mielodisplásicos, el tratamiento con lenalidomida en monoterapia se asoció también a un riesgo de trombo embolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]), aunque en menor medida que en los pacientes con mieloma múltiple.

Por lo tanto, los pacientes con factores de riesgo de trombo embolismo, 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 por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de trombo embolismo. 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. 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. La coadministración de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

  Se observó neutropenia de grado 4 en menor medida en los grupos de lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que en el grupo comparador (el 8,5 % en los grupos de Rd [tratamiento continuo] y Rd18 [tratamiento durante 18 ciclos de 4 semanas], en comparación con el 15 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida (MPT), ver sección 4.8). Los episodios de neutropenia febril de grado 4 fueron similares a los del grupo comparador (el 0,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona Rd y Rd18 en comparación con el 0,7 % en el grupo de melfalán/prednisona/talidomida). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten, y podrá ser necesario reducir la dosis.

  Se observó trombocitopenia de grado 3 o 4 en menor medida en los grupos de Rd y Rd18 que en el grupo comparador (8,1 % frente a 11,1 %, respectivamente). 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.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de grado 4 (el 34,1 % en el grupo de pacientes tratados con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de lenalidomida [MPR+R] y melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo [MPR+p], en comparación con el 7,8 % en los pacientes tratados con MPp+p; ver sección 4.8). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con in MPp+p).
La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (el 40,4 % en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7 % en los pacientes tratados con MPp+p). 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.

- Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo 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. En los pacientes tratados con lenalidomida y 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). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten, y podrá ser necesario reducir la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.
La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor 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). 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.

- Síndromes mielodisplásicos

El tratamiento con lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos está asociado a una mayor incidencia de neutropenia y trombocitopenia de grado 3 y 4, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

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. 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.

Insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

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 nuevo diagnóstico.

Síndrome de lisis tumoral

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

Reacción de llamarada en el tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocitica crónica y el linfoma y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos dolorosa a la palpación, febrícula, dolor y erupción cutánea. No se recomienda el tratamiento de CLL o el linfoma con Lenalidomida fuera de un ensayo clínico bien controlado.

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 de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, y no deberá reiniciarse cuando hayan desaparecido dichas reacciones.

Deberá considerarse la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

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

Cápsulas sin usar

Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar a su médico al final del tratamiento.

Segundas neoplasias primarias

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma previamente tratado que recibieron lenalidomida/dexametasona (3,98 por 100 años-persona) en comparación con los grupos de control (1,38 por 100 años-persona). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma

IF-2020-41070786-APN-DERM#ANMAT

de piel baso celular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), SMD) en pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,36 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona se ha observado un aumento de 2,12 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,57 por 100 años-persona), en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,74 por 100 años persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100-personas) no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona (0,79 por 100 años-persona).

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses se ha observado un aumento de 1,3 veces la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos (1,58 por 100 años-persona), en comparación con talidomida en combinación
con melfalán y prednisona (1,19 por 100 años-persona).

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos para trasplante, se ha observado un aumento de la incidencia de SNMP hematológicas en pacientes que recibieron lenalidomida inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre (ASCT por sus siglas en inglés, Autologous Stem Cell Transplant), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,27 a 1,56 frente a 0,46 a 0,53 por 100 años-persona, respectivamente). Los casos de neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) observados en los ensayos clínicos fueron en pacientes que recibieron lenalidomida en el ámbito postrasplante autólogo de células madre.

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 SMD de riesgo bajo e intermedio-1

Cariotipo

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y presentan una anomalía de deleción (5q).

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

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

Estado de TP53

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

Trastornos hepáticos

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

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

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad con más frecuencia. 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 a insuficiencia hepática.

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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.

Interacciones Medicamentosas

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 fármacos, 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/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 las condiciones de 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 rabdomiolisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Dexametasona

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg/día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dosis múltiples de lenalidomida (25 mg/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

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos 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 después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o está en edad fértil 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 induce 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,

Mieloma múltiple 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

La mayoría de los efectos adversos tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Trombo embolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%).

Tabla de reacciones adversas

Tabla resumen para terapia combinada

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados para mieloma múltiple se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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).

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 el grupo lenalidomida/dexametasona frente al grupo placebo/dexametasona en los estudios pivotales de mieloma múltiple.
Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	**Muy frecuentes** Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis **Frecuentes** Sepsis, sinusitis	**Frecuentes** Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	**Poco frecuentes** Carcinoma baso celular, Carcinoma epidermoide de piel	**Frecuentes** Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel **Poco frecuentes** Leucemia aguda de células T, carcinoma baso celular, síndrome de lisis tumoral

Laboratorio Kemex S.A.
Dirección Técnica

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**Muy frecuentes** Neutropenia, trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias **Frecuentes** Neutropenia febril, pancitopenia **Poco frecuentes** Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	**Muy frecuentes** Neutropenia, trombocitopenia, anemia leucopenias **Frecuentes** Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica **Poco frecuentes** Hipercoagulación, coagulopatía
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
Trastornos del sistema nervioso	**Muy frecuentes** Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea **Frecuentes** Ataxia, alteración del	**Frecuentes** Accidente cerebro vascular, mareos, síncope **Poco frecuentes** Hemorragia intracraneal, ataque isquémico transitorio, isquemia

	equilibrio	cerebral
Trastornos oculares	**Muy frecuentes** Cataratas, Visión borrosa **Frecuentes** Disminución de la agudeza visual	**Frecuentes** Cataratas **Poco frecuentes** Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	**Frecuentes** Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	**Frecuentes** Fibrilación auricular, bradicardia **Poco frecuentes** Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	**Frecuentes** Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica
Trastornos vasculares	**Muy frecuentes** Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar **Frecuentes** Hipotensión, Hipertensión, equimosis	**Muy frecuentes** Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar **Frecuentes** Vasculitis **Poco frecuentes** Isquemia, Isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Muy frecuentes** Disnea, epistaxis	**Frecuentes** Distrés respiratorio, disnea

Trastornos gastrointestinales	**Muy frecuentes** Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia **Frecuentes** Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), sequedad de boca, estomatitis, disfagia **Poco frecuentes** Colitis, tiflitis	**Frecuentes** Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos
Trastornos Hepatobiliares	**Frecuentes** Pruebas anormales de la función hepática **Poco frecuentes** Fallo hepático	**Frecuentes** Colestasis, pruebas anormales de la función hepática **Poco frecuentes** Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Muy frecuentes** Exantemas, prurito **Frecuentes** Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema **Poco frecuentes** Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	**Frecuentes** Exantemas
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	**Muy frecuentes** Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculo esquelético y del tejido conjuntivo, artralgia **Frecuentes** Debilidad muscular,	**Frecuentes** Debilidad muscular, dolor óseo **Poco frecuentes** Inflamación de las articulaciones

	inflamación de las articulaciones, mialgia	
Trastornos renales y urinarios	**Muy frecuentes** Insuficiencia renal (incluida aguda) **Frecuentes** Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria **Poco frecuentes** Síndrome de Fanconi adquirido	**Poco frecuentes** Necrosis tubular renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	**Frecuentes** Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Muy frecuentes** Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculo esquelético, cefalea y escalofríos) **Frecuentes** Dolor torácico, letargia	**Frecuentes** Fatiga, pirexia, astenia
Exploraciones complementarias	**Frecuentes** Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	**Frecuentes** Caídas, contusión	

Tabla resumen para monoterapia

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados por síndromes mielodisplásicos se incluyen 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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).

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos con monoterapia.

Las reacciones adversas se han incluido en las categorías apropiadas en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
Infecciones e infestaciones	**Muy frecuentes** Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas	**Muy frecuentes** Neumonía **Frecuentes** Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**Muy frecuentes** Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias	**Muy frecuentes** Trombocitopenia, neutropenia, leucopenias **Frecuentes** Neutropenia febril
Trastornos endocrinos	**Frecuentes** Hipotiroidismo	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Muy frecuentes** Exantemas, sequedad de la piel, prurito	**Frecuentes** Exantemas, prurito
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	**Muy frecuentes** Espasmos musculares, dolor musculo esquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia	**Frecuentes** Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		**Poco frecuentes** Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Muy frecuentes** Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculo esquelético, cefalea)	**Frecuentes** Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		**Frecuentes** Caídas

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

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

Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		**Raras** Síndrome de lisis tumoral
Trastornos endocrinos	**Frecuentes** Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**Frecuencia no conocida** Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		**Frecuencia no conocida** Pancreatitis
Trastornos Hepatobiliares	**Frecuencia no conocida** Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica/colestásica mixta	**Frecuencia no conocida** Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		**Poco frecuentes** Angioedema **Raras** Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica **Frecuencia no conocida** Vasculitis leucocitoclástica

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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 induce 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.

Neutropenia y trombocitopenia

- *Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnostico 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 nuevo diagnostico se asocia con una incidencia menor de neutropenia de grado 4 (8,5% en Rd y Rd18, en comparación con el 15% en MPT). Se observo con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6% en comparación con 0,7% en MPT).

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

- *Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnostico tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona*

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnostico se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1% en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 7,8% en MPp+p). Se observo una incidencia 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 nuevo diagnostico se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4% en los pacientes tratados con MPR+R/MPR+p, en comparación con el 13,7% en los pacientes tratados con MPp+p).

- *Mieloma múltiple 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 el 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).

- *Síndromes mielodisplásicos*

Laboratorio Kemex S.A.
N. Farmacéutico
M.N. 14.
Dirección Técnica

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, lenalidomida se asocia a 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 a 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).

Trombo embolismo venoso

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

Infarto de miocardio

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

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).

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.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de SSJ y NET. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

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 baso celulares o epidermoides.

Leucemia mieloide aguda

- *Mieloma múltiple*

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnostico que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de melfalán a dosis altas y transplante alogénico de células madre (ASCT). Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnostico 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 deleción (5q). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de deleción (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6% en pacientes con un cariotipo complejo. En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1%), en comparación con los no respondedores (34,8%).

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.

Rabdomiolisis

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

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo.

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.

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.

Datos pre clínicos sobre seguridad

Se ha realizado un estudio de desarrollo embriofetal en monas a las que se administró lenalidomida a dosis desde 0,5 y hasta 4 mg/kg al día. Los resultados de este estudio indican que lenalidomida produjo malformaciones externas, entre ellas ano no permeable y malformaciones de las extremidades superiores e inferiores (extremidades curvadas, cortas, con malformaciones, mal rotaciones y/o ausencias parciales, así como oligodactilia y/o polidactilia) en las crías de monas que recibieron el fármaco durante el embarazo.

También se observaron varios efectos en las vísceras de algunos fetos de manera individual: decoloración, focos rojos en diferentes órganos, masa pequeña incolora por encima de la válvula auriculoventricular, vesícula biliar pequeña, diafragma con malformación.

Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron > 2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado

con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima a la que no se observan efectos adversos (NOAEL, *no observed adverse effect level)* se consideró inferior a 75 mg/kg/día, lo que corresponde aproximadamente a 25 veces la exposición diaria en humanos, según el valor de exposición del AUC. La administración oral repetida de 4 y 6 mg/kg/día a monos durante 20 semanas resultó en mortalidad y toxicidad significativa (disminución marcada del peso, disminución de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas; hemorragia en múltiples órganos, inflamación del tracto gastrointestinal, atrofia linfoide y de la médula ósea). La administración oral repetida de 1 y 2 mg/kg/día a monos durante un año produjo cambios reversibles en la celularidad de la médula ósea, una ligera disminución de la relación de células mieloides/eritroide y atrofia del timo. Se observó una supresión leve del recuento leucocitario con 1 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a la misma dosis en humanos, basándose en comparaciones del AUC.

Los estudios de mutagenicidad in vitro (mutación bacteriana, linfocitos humanos, linfoma de ratón, transformación de células embrionarias de hámster sirio) e in vivo (micro núcleo de rata) no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel de los genes ni de los cromosomas. No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida.

Estudios de toxicidad en el desarrollo fueron previamente realizados en conejos. En estos estudios se administraron a los conejos 3, 10 y 20 mg/kg al día por vía oral. Con dosis de 10 y 20 mg/kg/día se observaron, de forma dosis-dependiente, casos de ausencia del lóbulo medio del pulmón y de desplazamiento de los riñones con 20 mg/kg/día. Aunque se observaron a niveles tóxicos para la madre, podrían atribuirse a un efecto directo sobre el feto. Se observaron también alteraciones en las partes blandas y en el esqueleto de los fetos con 10 y 20 mg/kg/día.

Farmacovigilancia y estudios post-marketing

1-Advertencias y Precauciones:

- Reactivación de herpes y hepatitis B: puede observarse reactivación de virus durante el uso de lenalidomida, dicha reactivación se incrementa con el uso combinado con bortezomib.□

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si bien el compromiso de SNC por mieloma múltiple es muy bajo menor al 1%; se describieron casos□leucoencefalopatía multifocal progresiva debida a la infección con virus JC. El rol de la lenalidomida en el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva o la infiltración de parenquimatosa del SNC por mieloma múltiple, es aún desconocida, sin embargo ambos eventos parecen estar relacionados con el tiempo de inmunosupresión en tratamientos prolongados. Se debe estar alerta y considerar LMP en pacientes con trastornos neurológicos nuevos o progresión de síntomas previos, alteraciones

o del comprtamiento. Ante la presencia de síntomas se debe: suspender lenalidomida, proceder a examen neurológico completo, RNM, análisis de líquidocefalorraquídeo realizando PCR para virus JC, aunque la PCR negativa no excluye el componente viral del desarrollo de LMP; en caso de diagnóstico de certeza de LMP no se debe volver a instaurar el tratamiento con lenalidomida.

- Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de Talidomida y dexametasona. Si bien en un teoría los IMIDs y las drogas anti PD-1 podrían potenciar sus efectos inhibiendo la progresión de la enfermedad en mieloma múltiple, un estudio pivotal fase III que evaluaba la combinación Lenalidomida+ dexametasona + pembrolizumab en pacientes con diagnóstico reciente de MM tuvo que ser discontinuado por toxicidad inesperada. La opinión de expertos recomienda: desalentar la combinación de anticuerpos inhibidores de check-point e inmunomoduladores, debido a la falta de eficacia comparada con otras combinaciones y los efectos adversos vistos en esta combinación.

2- Reacciones adversas:

- Herpes zoster y hepatitis B □

Tanto el uso de lenalidomida como monoterapia o el uso combinado de Lenalidomida + dexametasona +/- Bortezomib puede aumentar las reactivaciones de diferentes virus: Virus Herpes y Virus de Hepatitis B.

Se sugiere evaluar la necesidad de profilaxis con aciclovir o similar para virus Herpes durante el tratamiento. Es importante tener en cuenta que las reactivaciones virales pueden tener consecuencias fatales. La reactivación de Herpes Zoster puede presentarse como herpes diseminado, meningitis herpética o Zoster oftálmico.

Respecto del virus de Hepatitis B se sugiere realizar serología y/o carga viral antes de iniciar el tratamiento y monitoreo durante el tratamiento. Es importante ser muy cuidadosos y realizar monitoreos regulares en los pacientes HBV+, incluyendo quienes tengan anticore positivo y ag de superficie negativo. Algunas de las reactivaciones pueden progresar a falla hepática aguda.

- Eosinofilia

Se han descripto casos de eosinofilia leve, que si bien no están relacionados con un□aumento en la respuesta, podrían asociarse a un tiempo mayor hasta la recaída. El aumento de eosinófilos podría estar relacionado con la actividad inmunológica de la lenalidomida, auque no está completamente estudiada-

Sindrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and sistemic symptoms) fue descripto y publicado en 3 casos, sin bien es extremadamente infrecuente, debe considerarse como una potencial complicación de la droga. Los pacientes con antecedentes de rash en tratamientos previos con talidomida no deben recibir lenalidomida.

- Hemofilia adquirida

Se describieron casos de hemofilia adquirida en pacientes que previamente habían sido tratados con otros esquemas, y que al momento de presentar la alteración de la coagulación estaban en tratamientos con lenalidomida formando parte de esquemas con otras drogas. Se sugiere realizar controles de coagulación en pacientes que reciban lenalidomida.

- Rechazo de trasplante de órgano sólido □

Se han descripto rechazos de trasplante de riñón y corazón en pacientes que debieron recibir lenalidomida en contexto de mieloma múltiple o amiloidosis. Debido a su efecto inmunomodulador, la lenalidomida podría generar un mecanismo inmune contra el injerto precipitando una respuesta aguda mediada por linfocitos T.

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 toxicidad limitante de la dosis en estos ensayos fue esencialmente hematológica. En caso de sobredosis, se recomienda terapia de soporte.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICION DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL ANMAT.

Avda. de Mayo 869. Piso 11. Cap. Fed. (C.P. 1084) Fax: (01) 342-8684 Tel: (01) 340-0800 interno 1164 Email: fvg@anmat.sld.ar

PRESENTACIONES

Renged se suministra como:

- Envases conteniendo 21 Cápsulas duras

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición

Las cápsulas sin usar deben devolverse al médico.

CONSERVACION

Conservar desde 15ºC hasta 30ºC, en su envase original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Nº 57.900

LABORATORIO KEMEX S.A-Nazarre 3446 (C1417DXH) - Capital Federal

Directora Técnica: Dra. Natalia Alonso, Farmacéutica

farmacovigilancia@kemexlab.com

Laboratorio Kemex S.A.
Dra. Natalia Alonso
Farmacéutica
Directora Técnica

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51010566-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-40642056 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:07:51 -03:00

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:07:53 -03:00

kemex laboratorio

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RENGED®

LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg

Cápsulas duras- Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.**
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido de Información al Paciente:

1. Qué es RENGED y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RENGED
3. Cómo tomar RENGED
4. Posibles efectos adversos

1. Qué es RENGED y para qué se utiliza

RENGED contiene el principio activo "lenalidomida". Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan a cómo funciona el sistema inmunitario.

Para qué se utiliza RENGED
Renged se utiliza en adultos para mieloma múltiple y linfoma folicular.
Mieloma múltiple
El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos de la sangre, que se llaman células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican, pasando a estar fuera de control. Esto puede dañar los huesos y los riñones.
El mieloma múltiple por lo general no tiene cura. Sin embargo, se pueden reducir mucho los signos y síntomas o pueden desaparecer durante un periodo de tiempo. A esto se le llama "remisión".
Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea.
RENGED se utiliza como tratamiento de mantenimiento después de recuperarse de manera adecuada tras un trasplante de médula ósea.
Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea
RENGED se toma con otros medicamentos, entre ellos:
• un medicamento de quimioterapia llamado "bortezomib"
• un antiinflamatorio llamado "dexametasona"

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 16.774
Directora Técnica

RE-2021-09755364-APN-DERM#ANMAT

• un medicamento de quimioterapia llamado "melfalán" y
• un inmunosupresor llamado "prednisona".

Tomará estos medicamentos al comenzar el tratamiento y luego continuará tomando *lenalidomida solo*.
Si tiene 75 años o más o tiene problemas de riñón de moderados a graves, su médico le controlará cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.
Mieloma múltiple: en pacientes tratados anteriormente
RENGED se toma junto con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".
RENGED puede frenar el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple.
También ha demostrado retrasar la reaparición del mieloma múltiple tras el tratamiento.

Linfoma folicular (LF)
El LF es un cáncer de crecimiento lento que afecta a los linfocitos B. Estos son un tipo de glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir las infecciones. Cuando una persona sufre LF puede almacenar demasiados de estos linfocitos B en la sangre, la médula ósea, los nódulos linfáticos y el bazo.
Lenalidomida se utiliza con otro medicamento llamado "rituximab" para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular.

***Cómo actúa* RENGED**
Lenalidomida actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer. Actúa de diversas formas:
• detiene el desarrollo de las células cancerosas
• detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer
• estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RENGED?

Debe leer el prospecto de todos los medicamentos que vaya a tomar en combinación con Revlimid antes de empezar el tratamiento con Revlimid.

No tome RENGED:
• si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **ya que se espera que lenalidomida sea perjudicial para el feto.**
• si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo
Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
• si es alérgico a lenalidomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.
Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted, no tome lenalidomida. En caso de duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar lenalidomida si:

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Atienza
M.N. 14671
Directora Técnica

RE-2021-09755364-APN-DERM#ANMAT

• ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias
• tiene algún signo de infección, como tos o fiebre
• tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zoster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con lenalidomida puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B
• tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de lenalidomida
• ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol elevados
• ha tenido una reacción alérgica mientras utilizaba talidomida (otro medicamento que se utiliza para tratar el mieloma múltiple), como por ejemplo erupción cutánea, picor, hinchazón, mareos o dificultad al respirar
• ha experimentado en el pasado una combinación de cualquiera de los síntomas siguientes: erupción generalizada, enrojecimiento de la piel, temperatura corporal alta, síntomas de tipo gripal, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados (son signos de una reacción cutánea grave llamada reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS por sus siglas en inglés o síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

Si alguna de las alteraciones anteriores es aplicable a usted, informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar el tratamiento.
En cualquier momento durante o después del tratamiento, informe inmediatamente a su médico o enfermera si:
• experimenta visión borrosa, pérdida de visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad en el brazo o pierna, un cambio en la manera de caminar o problemas con el equilibrio, disminución de la sensibilidad o pérdida de la sensibilidad, pérdida de memoria o confusión. Estos pueden ser todos síntomas de una afección cerebral grave o potencialmente mortal conocida como Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tuvo estos síntomas antes del tratamiento con lenalidomida, informe a su médico sobre cualquier cambio en estos síntomas.
• falta de aire, cansancio, mareo, dolor en el pecho, latido cardíaco más rápido o hinchazón en las piernas o los tobillos. Estos pueden ser síntomas de una afección grave conocida como hipertensión pulmonar.

Análisis y pruebas
Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad, ya que Lenalidomida puede causar una disminución de las células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y de las que participan en la coagulación (plaquetas).
Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:
• Antes del tratamiento
• Cada semana, durante las 8 primeras semanas de tratamiento
• Posteriormente, por lo menos cada mes.

Puede que se le evalúe para detectar signos de problemas cardiopulmonares antes y durante el tratamiento con lenalidomida.
Para pacientes con LF que tomen lenalidomida
Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:
• antes del tratamiento;
• cada semana durante las primeras 3 semanas (1 ciclo) de tratamiento;

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
Directora Técnica

RE-2021-09755364-APN-DERM#ANMAT

• a continuación, cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4 (ver sección 3 "Ciclo de tratamiento" para obtener más información).
• después de esto se hará al comienzo de cada ciclo y
• al menos cada mes.

Su médico puede comprobar si tiene una cantidad total de tumor alta en el cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama "síndrome de lisis tumoral").
Su médico puede examinarle para comprobar si se han producido cambios en su piel, tales como manchas rojas o erupciones cutáneas.
Su médico puede ajustar la dosis de lenalidomida o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general. Si es un paciente de nuevo diagnóstico, su médico puede evaluar también su tratamiento en función de su edad y de otras afecciones que ya tenga.

Donación de sangre
No debe donar sangre durante el tratamiento ni durante al menos 7 días después del final del tratamiento.

Niños y adolescentes
No está recomendado el uso de lenalidomida en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada y personas con problemas renales
Si tiene 75 años o más o tiene problemas renales de moderados a graves, su médico le examinará detenidamente antes de iniciar el tratamiento.

Otros medicamentos y RENGED
Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que lenalidomida puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona lenalidomida.
En concreto, informe a su médico o enfermero si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
• algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el embarazo, tales como los anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar
• algunos medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, tales como la digoxina
• algunos medicamentos que se utilizan para adelgazar la sangre, tales como la warfarina.

Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres
Embarazo
Mujeres que toman lenalidomida
• No debe tomar lenalidomida si está embarazada, ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
• No se debe quedar embarazada mientras toma lenalidomida. Por lo tanto, tiene que usar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada (ver "Anticoncepción").
• Si se queda embarazada durante el tratamiento con lenalidomida, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
Directora Técnica

Hombres que toman lenalidomida
• *Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma lenalidomida, debe informar* inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.
• Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia

No tome RENGED durante la lacatancia, ya que se desconoce si lenalidomida pasa a la leche materna.

Anticoncepción
Para las mujeres que toman lenalidomida
Antes de comenzar el tratamiento, pregunte a su médico si tiene la capacidad de quedarse embarazada, aunque crea que esto es poco probable.
Si puede quedarse embarazada:
• le harán pruebas de embarazo bajo supervisión médica (antes de cada tratamiento, cada 4 semanas durante el tratamiento y durante al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento) excepto que se haya confirmado el cierre de las trompas de Falopio para que los óvulos no lleguen al útero (ligadura de trompas)
• debe usar métodos anticonceptivos efectivos desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados
Para los hombres que toman lenalidomida
Lenalidomida pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no utiliza ningún método anticonceptivo eficaz, usted debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta hasta al menos 7 días después de finalizar el tratamiento, incluso si se ha sometido a una vasectomía.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa después de tomar lenalidomida.

RENGED contiene lactosa

RENGED contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar RENGED

RENGED se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple o FL.
• Cuando lenalidomida se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes, se toma con otros medicamentos.
• Cuando lenalidomida se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que se han tratado con un trasplante de médula ósea, se toma solo.
• Cuando lenalidomida se utiliza para el tratamiento del linfoma folicular, se toma con otro medicamento llamado "rituximab".

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
M.N. 14071

RE-2021-09755364-APN-DERNM#ANMAT

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.
Si está tomando lenalidomida junto con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

Ciclo de tratamiento

Lenalidomida se toma ciertos días durante el periodo de 3 semanas (21 días).
• Un "ciclo de tratamiento" consta de 21 días.
• Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
• Después de terminar cada ciclo de 21 días, debe comenzar un nuevo "ciclo" durante los siguientes 21 días.

Lenalidomida se toma ciertos días durante el periodo de 4 semanas (28 días).
• Un "ciclo de tratamiento" consta de un ciclo de 28 días.
• Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
• Después de terminar cada ciclo de 28 días, debe comenzar un nuevo "ciclo" durante los siguientes 28 días.

¿Cuánto RENGED tomar?

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:
• qué cantidad de lenalidomida debe tomar
• qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con lenalidomida, en su caso
• qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

Cómo y cuándo tomar RENGED ?

• Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.
• No rompa, abra ni mastique las cápsulas. En el caso de que el polvo de una cápsula rota de lenalidomida entre en contacto con la piel, lave la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón.
• Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.
• Debe tomar lenalidomida aproximadamente a la misma hora en los días programados.

Toma de este medicamento
Para sacar la cápsula del blíster:
• Presione solo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina.
• No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.

Duración del tratamiento con RENGED

Lenalidomida se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 21 ó 28 días (ver "Ciclo de tratamiento" más arriba). Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.
Si toma más lenalidomida del que le han recetado, informe inmediatamente a su médico.
Si olvida tomar lenalidomida a su hora habitual y:
• han transcurrido menos de 12 horas: tome la cápsula inmediatamente.

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
Directora Técnica

• han transcurrido más de 12 horas: no tome la cápsula. Tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuentes)
RENGED puede reducir el número de glóbulos blancos (células de la sangre que combaten las infecciones), de glóbulos rojos (células de la sangre que transportan el oxígeno) y también de plaquetas (las células que ayudan a coagular la sangre).
RENGED también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).
Por lo tanto, **usted debe informar inmediatamente a su médico** si experimenta:
• Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis)
• Hemorragia (sangrado) o hematoma (moratón) no debidos a una lesión
• Dolor en el pecho (torácico) o en las piernas
• Dificultad respiratoria.
• Dolor óseo, dolor muscular, confusión o cansancio que pueden deberse a niveles altos de calcio en la sangre.

Otros efectos adversos
Es importante señalar que un número reducido de pacientes puede desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo aumente con el tratamiento con RENGED. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle RENGED.
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
• Una disminución del número de glóbulos rojos lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad
• Erupción cutánea, picor.
• Calambres musculares, debilidad muscular, dolor muscular, molestias musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
• Hinchazón generalizada que incluye hinchazón de los brazos y las piernas.
• Debilidad, cansancio
• Fiebre y síntomas seudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos, tos y escalofríos.
• Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor.
• Disminución del apetito, cambios en el sabor de las cosas.
• Aumento del dolor, tamaño del tumor o enrojecimiento alrededor del tumor.
• Pérdida de peso.
• Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de estómago, acidez de estómago.
• Niveles bajos de potasio o calcio y/o sodio en la sangre.
• Funcionamiento de la tiroides menor del que debería ser.
• Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar).
• Infecciones de todo tipo, incluidas la infección de los senos paranasales que rodean la nariz (sinusitis), infección del pulmón y de las vías respiratorias altas.
• Dificultad respiratoria.

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
Directora Técnica

RE 2021-09755364-APN-DERM#ANMAT

• Visión borrosa.
• Opacidad del ojo (cataratas).
• Problemas renales que incluyen riñones que no funcionan correctamente o que no son capaces de mantener un funcionamiento normal.
• *Resultados anómalos en las pruebas hepáticas.*
• Valores altos en los resultados de las pruebas hepáticas.
• Cambios en una proteína de la sangre que puede producir hinchazón de las arterias (vasculitis).
• Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (diabetes).
• Disminución de los valores de azúcar en sangre.
• Dolor de cabeza.
• Sangrado nasal.
• Piel seca.
• Depresión, cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir.
• Tos.
• Bajada de la tensión arterial.
• Una sensación vaga de malestar en el cuerpo, sentirse mal.
• Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca.
• Deshidratación.

Efectos adversos **frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):
• Destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
• Ciertos tipos de tumores de la piel.
• Sangrado de las encías, estómago o intestinos.
• Aumento de la tensión, latido cardiaco lento, rápido o irregular.
• Aumento de la cantidad de una substancia que se libera tras la destrucción normal o anormal de los glóbulos rojos.
• Aumento de un tipo de proteína que indica inflamación en el organismo.
• Oscurecimiento del color de la piel; cambio de color de la piel como resultado de un sangrado interno, normalmente causado por hematomas; inflamación de la piel causada por la acumulación de sangre; hematoma.
• Aumento del ácido úrico en la sangre.
• Erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel, urticaria.
• Aumento de la sudoración, sudoración nocturna.
• Dificultad al tragar, dolor de garganta, dificultad para mantener la calidad de la voz o cambios en la voz.
• Goteo nasal.
• Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual o incapacidad de controlar la micción.
• Sangre en la orina.
• Dificultad respiratoria especialmente al tumbarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardiaca).
• Dificultad para tener una erección.
• Ictus, desmayo, vértigo (trastorno del oído interno que provoca la sensación de que todo da vueltas), pérdida temporal del conocimiento.
• Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de aire, náuseas o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio).
• Debilidad muscular, falta de energía.
• Dolor cervical, dolor en el pecho.
• Escalofríos.
• Hinchazón de las articulaciones.

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

- Flujo biliar del hígado más lento o bloqueado.
- Niveles bajos de fosfato o magnesio en la sangre.
- Dificultad para hablar.
- Daño hepático.
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos.
- Sordera, pitidos en los oídos (tinnitus).
- Dolor en nervios, sensación anormal y desagradable, especialmente al tocar.

- Exceso de hierro en el organismo.
- Sed.
- Confusión.
- Dolor dental.
- Caída que puede causar lesiones.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Hemorragia en el interior del cráneo
- Problemas circulatorios
- Pérdida de la visión
- Pérdida del deseo sexual (libido)
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi)
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del estómago; éstos pueden ser síntomas de daño en el hígado (insuficiencia hepática).
- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis).
- Daño en las células de los riñones (llamado necrosis rubular renal).
- Cambios en el color de la piel, sensibilidad a la luz solar.
- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de una reacción alérgica.
- Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.
- Erupción generalizada, temperatura corporal alta, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), nódulos linfáticos engrosados y efectos sobre otros órganos del cuerpo (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco). Deje de tomar Revlimid si desarrolla estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica inmediatamente. Aumento de la presión arterial dentro de los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones (hipertensión pulmonar).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Reacción alérgica grave que puede comenzar como un exantema en una zona, pero se extiende produciendo una pérdida importante de piel por todo el cuerpo (síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica.

efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

• Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del estómago y/o espalda, que dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas.
• Silbidos o pitidos al respirar, disnea o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una *inflamación del tejido de los pulmones.*
• Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra lenalidomidacon una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
• Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
• Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.

• Infecciones virales, que incluyen herpes zóster (también conocido como la "culebrilla", una enfermedad viral que produce una erupción cutánea dolorosa con ampollas) y la reaparición de la infección por hepatitis B (que puede producir un amarilleamiento de la piel y de los ojos, orina de color marrón oscuro, dolor de estómago en el lado derecho, fiebre y náuseas o sensación de estar enfermo).
• Rechazo de trasplante de órganos sólidos (tales como riñón, corazón).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Dr.Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel (011) 4941-6191/6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

MEDICAMENTO SUJETO A FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA. ANTE LA APARICION DE EVENTOS NO DESEADOS DESCRIPTOS O NO EN EL PRESENTE PROSPECTO, SOLICITAMOS LO COMUNIQUE AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL ANMAT.

Avda. de Mayo 869. Piso 11. Cap. Fed. (C.P. 1084) Fax: (01) 342-8684 Tel: (01) 340-0800 interno 1164 Email: fvg@anmat.sld.ar

PRESENTACIONES

Renged se suministra como:

- Envases conteniendo 21 Cápsulas duras

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición

Las cápsulas sin usar deben devolverse al médico.

CONSERVACION

Conservar desde 15ºC hasta 30ºC, en su envase original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Nº 57.900

LABORATORIO KEMEX S.A-Nazarre 3446 (C1417DXH) - Capital Federal

Directora Técnica: Dra. Natalia Alonso, Farmacéutica

farmacovigilancia@kemexlab.com

Laboratorio Kemex S.A
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51010630-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-40642056 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:08:29 -03:00

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 22:08:30 -03:00