



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-79838075-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-79838075-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KYLEDEX / LENALIDOMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULA DURA / LENALIDOMIDA 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg; aprobada por Certificado N° 57.746.

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 N° 4/13.

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 1°. – Autorízase a la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KYLEDEX / LENALIDOMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULA

DURA / LENALIDOMIDA 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-85657432-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-85657275-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.746, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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-2020-79838075-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.01.06 21:09:01 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.06 21:09:05 -03:00



**PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**KYLEDEX**  
**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg**  
**CÁPSULAS DURAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta porque contiene información importante para Usted. Relea este prospecto cada vez que renueve su receta dado que la puede haber información nueva o alguna información puede haber cambiado.**

- Conserve este prospecto ya que es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita por su médico solamente para Ud., y no debe dársela a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría perjudicarlos.

**Que contiene este prospecto:**

1. Que es Kyledex y para que se utiliza
2. Qué es lo que debo saber antes de tomar Kyledex
3. Cómo debo tomar Kyledex
4. Cuáles son los posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar Kyledex
6. Contenido del envase e Información Adicional

**1. Qué es Kyledex y para que se utiliza**

• **Qué es Kyledex**

Kyledex contiene el principio activo lenalidomida. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan el funcionamiento del sistema inmunitario.

• **Para qué se utiliza Kyledex**

Kyledex es un medicamento que se toma por vía oral para tratar a pacientes adultos con:

Farm. Vorón de Padua  
Directora Técnica  
Apor 48-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT  
Catalysis Argentina S.A.



- ✓ Mieloma Múltiple (MM)
- ✓ Síndrome mielodisplásico (SMD).
- ✓ Linfoma de células del manto (LCM)
- ✓ Linfoma folicular (LF)

### ***Mieloma múltiple (MM)***

Es un tipo de cáncer que afecta un tipo específico 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.

*Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a trasplante de médula ósea*  
Kyledex 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 pueden tratar con un trasplante de médula ósea*

En estos casos Kyledex se toma con otros medicamentos, entre ellos:

- Un medicamento de quimioterapia llamado "bortezomib"
- Un antiinflamatorio llamado "Dexametasona"
- Un medicamento de quimioterapia llamado "melfalán"; y
- Un inmunosupresor llamado "prednisona"

Tomará estos medicamentos al iniciar el tratamiento y luego continuará tomando Kyledex 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***

Kyledex se toma con un antiinflamatorio llamado "dexametasona".

Kyledex puede frenar el empeoramiento de los signos y síntomas del mieloma múltiple. También ha demostrado retrasar la reaparición del mieloma múltiple tras el tratamiento.

### ***Síndrome mielodisplásico (SMD)***

Los SMD son un grupo de muchas enfermedades diferentes de la sangre y de la médula ósea. Las células de la sangre se vuelven anormales y no funcionan correctamente. Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas entre los que están recuentos de glóbulos rojos bajos (anemia) que requieran transfusiones de sangre y el riesgo de infección.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Aplicada  
Catalysis Argentina S.A.

Kyledex se utiliza para tratar pacientes adultos diagnosticados de SMD cuando todos los siguientes puntos sean aplicables:

- Necesita transfusiones periódicas de sangres para tratar los niveles bajos de glóbulos rojos (“anemia dependiente de transfusiones”)
- Tiene una anomalía de las células de la médula ósea llamada “anomalía citogenética de delección del 5q aislada”. Esto significa que su cuerpo no produce un número suficiente de células sanguíneas sanas
- Otros tratamientos que ha utilizado anteriormente no son adecuados o no funcionan lo suficientemente bien.

Kyledex puede aumentar el número de glóbulos rojos sanos que produce el organismo al reducir el número de células anormales:

- Esto puede reducir el número de transfusiones de sangre necesarias. Es posible que no se necesiten transfusiones.

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

El LCM es un cáncer de una parte del sistema inmunológico (el tejido linfático). Afecta a un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados “linfocitos B” o células B. El LCM es una enfermedad en la que las células B crecen sin control y se acumulan en el tejido linfático, la médula ósea o la sangre. Kyledex se utiliza en monoterapia para tratar a pacientes adultos que han recibido tratamiento anteriormente con otros medicamentos.

### ***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.

Kyledex se utiliza con otro medicamento llamado “rituximab” para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo de linfoma folicular.

- **Cómo actúa Kyledex**

Kyledex actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer.

Actúa de diversas formas:

- Detiene el desarrollo de las células cancerosas

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

- Detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos en el cáncer
- Estimula parte del sistema inmunitario para que ataque a las células cancerosas

## 2. Qué es lo que debo saber antes de tomar Kyledex

### No tome Kyledex:

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o planea quedar embarazada, **ya que se espera que Kyledex 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 la lenalidomida o a algunos de los demás componentes de este medicamento. Consulte la lista completa de excipientes en el prospecto. Si cree que pueda ser alérgico, consulte a su médico.

Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted no tome Kyledex. En caso de duda consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

#### ¿Qué debo contarle al médico antes de tomar Kyledex?

Antes de tomar Kyledex, dígame a su médico si:

- Si ha tenido alguna vez coágulos de sangre ya que durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.
- Si tiene algún signo de infección, como tos o fiebre.
- Si tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zóster o HIV. En caso de duda consulte a su médico. El tratamiento con Kyledex puede hacer que el virus se vuelva activo nuevamente en los pacientes portadores del virus. Esto da lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B.
- Si tiene problemas de riñón su médico puede ajustarle la dosis de Kyledex.
- Si ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coagulo de sangre, o si fuma, o si tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.

- Si 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 problemas respiratorios.

- Si 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 síndrome DRESS por sus siglas en inglés o síndrome de hipersensibilidad al fármaco)

Si alguna de estas condiciones es aplicable a usted, informe a su médico antes de empezar el tratamiento.

En cualquier momento, durante o después del tratamiento, informa a su médico inmediatamente si presenta: visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en la forma de caminar o problemas de equilibrio, entumecimiento persistente, disminución o pérdida de la sensibilidad, pérdida de la memoria o confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva. (LMP). Si tiene alguno de estos síntomas antes de empezar el tratamiento con KyleDEX, informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas.

### **Análisis y pruebas**

Antes de iniciar el tratamiento con KyleDEX y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad. Esto se debe a que KyleDEX 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 primeras 8 semanas de tratamiento
- Posteriormente, al menos una vez por mes

Para pacientes con SMD que tomen KyleDEX

Si tiene un SMD puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Se desconoce cómo afecta KyleDEX a las posibilidades de que desarrolle LMA.

Por lo tanto, su médico le podrá indicar análisis para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de que desarrolle LMA durante el tratamiento con Kyledex.

Para pacientes con LCM que tomen Kyledex

Su médico le solicitará que le hagan análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento
- Posteriormente, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4
- Después de esto se le realizará al comienzo de cada ciclo
- Al menos una vez al mes

Para pacientes con LF que tomen Kyledex

Su médico le solicitará que le hagan análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana durante las primeras 3 semanas (1 ciclo) de tratamiento
- Posteriormente, cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4
- Después de esto se le realizará al comienzo de cada ciclo y
- Al menos una vez al mes

Su médico puede comprobar si tienen 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 Kyledex 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.

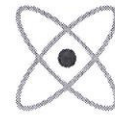
### **Donación de sangre**

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

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT





### ***Niños y adolescentes***

No está recomendado el uso de Kyledex 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 lo examinará detenidamente antes de iniciar el tratamiento

### ***Otros medicamentos y Kyledex***

Cuéntele a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo las que tome sin prescripción médica, vitaminas y hierbas. Kyledex puede afectar a la forma en la que funcionan otros medicamentos y, a su vez los otros medicamentos pueden afectar la acción de Kyledex.

Haga una lista de todas las medicinas que toma y entréguesela a su médico.

En concreto informe a su médico 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 warfarina

## ***EMBARAZO, LACTANCIA Y ANTICONCEPCIÓN: INFORMACIÓN PARA MUJERES Y VARONES***

### ***Embarazo***

#### ***Mujeres que toman Kyledex***

- No debe tomar Kyledex si está embarazada ya que se espera que sea perjudicial para el feto.
- No se debe quedar embarazada mientras toma Kyledex. Por lo tanto, tiene que utilizar métodos anticonceptivos eficaces si existe la posibilidad de que pueda quedarse embarazada
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Kyledex, debe interrumpir el tratamiento e informar inmediatamente a su médico.

#### ***Varones que toman Kyledex***

- Si su pareja queda embarazada mientras usted toma Kyledex, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.

Farm. Verónica A. Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

### **Lactancia**

No debe amamantar mientras tome Kyledex ya que se desconoce si lenalidomida pasa a la leche materna.

### **Anticoncepción**

#### *Mujeres que toman Kyledex*

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, al menos 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);  
y
- Debe utilizar 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.

#### *Varones que toman Kyledex*

Kyledex 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 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 maneje máquinas si se siente mareado, cansado, adormilado, tiene vértigo o visión borrosa después de tomar Kyledex.

### **Kyledex contiene lactosa**

Farm. Verónica Pedin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

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

### 3. Cómo debo tomar KyleDEX

Kyledex sólo debe ser indicada por profesionales de la salud con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, linfoma de células del manto o linfoma folicular.

- Cuando KyleDEX 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 antes a otros tratamientos, se toma con otros medicamentos.
- Cuando KyleDEX se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con síndrome mielodisplásico, linfoma de células del manto, se toma solo.
- Cuando KyleDEX se utiliza para el tratamiento del linfoma folicular, se toma con otro medicamento llamado "rituximab".

Siga exactamente las instrucciones de KyleDEX indicadas por su médico. En caso de duda consulte a su médico.

Si está tomando KyleDEX con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos.

#### **Ciclo de Tratamiento**

Kyledex se toma ciertos días durante el período 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.

O bien KyleDEX se toma ciertos días durante el período de 4 semanas (28 días)

- Un "ciclo de tratamiento" consta de 28 días.
- Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apodada  
Catalysis Argentina S.A.

- Después de terminar cada ciclo de 28 días debe comenzar un nuevo “ciclo” durante los siguientes 28 días.

### ***Cuánto Kyledex tomar***

Antes de comenzar el tratamiento su médico le indicará:

- Qué cantidad de Kyledex debe tomar
- Qué cantidad de otros medicamentos debe tomar junto con Kyledex en su caso
- Qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento

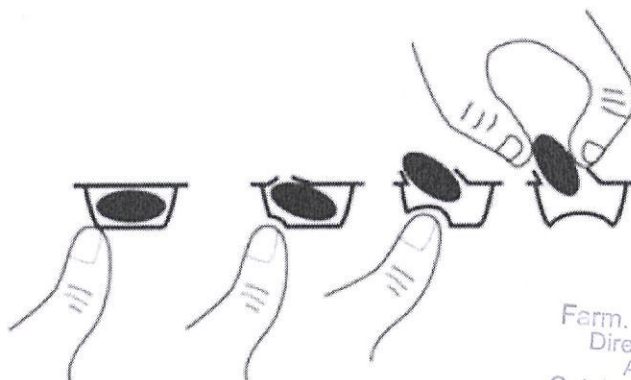
### ***Cómo y cuándo tomar Kyledex***

- Ingiera las cápsulas de Kyledex enteras con agua una vez por día.
- **No rompa, mastique o abra las cápsulas.** En el caso de que el polvo de una cápsula rota de Kyledex entre en contacto con la piel, lave la piel de forma inmediata y cuidadosa con abundante agua y jabón.
- Las mujeres embarazadas o que sospechen que pueden estar embarazadas no deben manipular el blíster ni la cápsula.
- Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.
- Debe tomar Kyledex en lo posible a la misma hora en los días programados.

### ***Toma de Kyledex***

Para sacar la cápsula del blíster:

- Presione solamente 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.



Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apodada  
Catalysis Argentina S.A.

***Duración del tratamiento con Kyledex***

Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

***Si toma más Kyledex del que debe***

Si toma más Kyledex del que le han recetado informe inmediatamente a su médico o al centro de intoxicaciones.

***Qué debo hacer en caso de sobredosis***

En caso de sobredosis, se recomienda la atención 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.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Directa Nacional: 0-800-333-0160

***Si olvidó tomar Kyledex***

Si se olvida de tomar Kyledex a su hora habitual y:

- Pasaron menos de 12 horas: tómela tan pronto como lo recuerde.
- Si pasaron más de 12 horas: **no tome la cápsula. Tome la próxima cápsula al día siguiente a la hora habitual**

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento consulte a su médico.

**5. Cuáles son los posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Kyledex puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con Kyledex y acuda a su médico inmediatamente, ya que podría requerir tratamiento médico de urgencia:**

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

- Urticaria, erupciones, hinchazón de los ojos, boca o cara, dificultad para respirar o picor, que pueden ser síntomas de tipos graves de reacciones alérgicas llamadas angioedema y reacción anafiláctica.
- Reacción alérgica grave que puede comenzar como una erupción 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).
- 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 conocida como síndrome de hipersensibilidad al fármaco).

**Consulte inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:**

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras en la boca o cualquier otro síntoma de infección, incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis).
- Hemorragia (sangrado) o moretones en ausencia de lesiones.
- Dolor en el pecho o dolor en las piernas.
- Dificultad para respirar
- Dolor óseo, dolor muscular, confusión o cansancio que pueden deberse a niveles altos de calcio en la sangre.

Kyledex puede reducir el número de glóbulos blancos de la sangre que combaten las infecciones y también las células de la sangre que ayudan a la coagulación de la sangre (plaquetas). Esto puede provocar trastornos hemorrágicos como sangrado de la nariz y moretones. KyleDEX también puede causar coágulos sanguíneos en las venas (trombosis).

**Otros efectos adversos**

Es importante tener en cuenta que un pequeño número de pacientes pueden desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo pueda aumentar con el tratamiento con lenalidomida. Por lo tanto, el médico debe evaluar cuidadosamente el beneficio y el riesgo cuando se le receta KyleDEX.

**Efectos adversos muy frecuentes (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):**

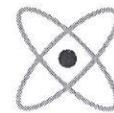
Farm. Voipónica Padín  
Dirección Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

- Disminución en el número de glóbulos rojos de la sangre. Esto puede causar anemia que da lugar a fatiga 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 piernas.
- Debilidad y cansancio.
- Fiebre y síntomas pseudogripales como fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos, tos y escalofríos).
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores en las manos o pies, mareos, temblores.
- 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.
- Disminución de los niveles de potasio o calcio y/o sodio en la sangre.
- Funcionamiento disminuido de la tiroides.
- Dolor en las piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor en el pecho o falta de aire (que puede ser un síntoma de coágulos sanguíneos en los pulmones, llamado embolia pulmonar).
- Infecciones de todo tipo, incluidas infecciones en los senos paranasales que rodean a la nariz (sinusitis), infección en los pulmones y de las vías respiratorias altas.
- Dificultad para respirar.
- Visión borrosa.
- Opacidad de 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).

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



- 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
- Disminución de la tensión arterial
- Una sensación vaga de malestar en el cuerpo, sentirse mal.
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de la boca.
- Deshidratación

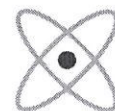
**Efectos adversos Frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
- Ciertos tipos de tumores de la piel.
- Sangrado de las encías, el estómago o los intestinos. Infecciones de todo tipo.
- Aumento de la presión arterial, latido cardíaco lento, rápido o irregular.
- Aumento de la cantidad de una sustancia que se libera después de 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 del color de la piel como resultado de un sangrado interno, normalmente causado por hematomas, inflamación de la piel causada por la acumulación de sangre, hematomas.
- Aumento del ácido úrico en 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
- Aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual o incapacidad de controlar la micción.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Autorizada

Catalysis Argentina S.A.  
IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT





- Presencia de sangre en la orina.
- Falta de aliento, especialmente cuando está acostado (que puede ser un síntoma de insuficiencia cardíaca).
- Dificultad en la obtención de una erección.
- Ictus, desmayo, vértigo (trastorno del oído interno que provoca la sensación de que todo da vueltas), pérdida temporal del conocimiento.
- Dolor de pecho que se extiende a los brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago. Sensación de sudoración y falta de aire, náuseas o vómitos. Estos pueden ser síntomas de un ataque al corazón / infarto de miocardio.
- Debilidad muscular, falta de energía.
- Dolor cervical, dolor en el pecho.
- Escalofríos.
- Inflamación de las articulaciones.
- Flujo biliar del hígado más lento o bloqueado
- Disminución de los niveles de fosfato o magnesio en la sangre.
- Dificultad para hablar.
- Daño hepático
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos.
- Sordera, zumbido en los oídos (tinnitus).
- Dolor en los nervios, sensación anormal y desagradable, especialmente al tocar.
- Exceso de hierro en el organismo.
- Sed
- Confusión.
- Dolor en los dientes.
- Caídas que pueden causar lesiones

**Efectos adversos Poco Frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

- Hemorragia dentro del cráneo.
- Problemas circulatorios.
- Pérdida de la visión.
- Pérdida del deseo sexual (libido).

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Aplicada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



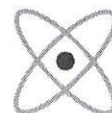
- Eliminación de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi).
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del estómago. Estos 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 (colitis o tiflitis)
- Daño en las células de los riñones, llamado necrosis tubular renal.
- Cambios en la coloración de la piel, sensibilidad a la luz solar.
- 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 generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

**Efectos Adversos de Frecuencia No conocida (La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- Dolor repentino, o leve que empeora en la parte superior del estómago y/o espalda, que se mantiene durante unos días. Posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a la inflamación del páncreas.
- Sibilancias al respirar, dificultad para respirar o tos seca, que pueden ser síntomas causados por la inflamación de los tejidos 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 KyleDEX con una estatina (un 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 del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor abdominal fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Acreditada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



- Infecciones virales que incluyen herpes zóster (también conocido como “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 trasplantes de órganos sólidos (tales como riñón, corazón).

**Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.**

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha disponible en  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT Responde  
0800-333-1234”

## **6. Cómo debo conservar Kyledex**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura entre 15-30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

No utilice Kyledex después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la caja.

## **7. Contenido del estuche y otra información**

### **Que contiene Kyledex**

- El principio activo es Lenalidomida.
- Los demás componentes son Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

### **Como es Kyledex y el contenido del estuche**

El estuche contiene 21 o 28 cápsulas duras, dependiendo la presentación

Las cápsulas de Kyledex 5 mg son verdes y blancas.

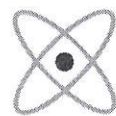
Las cápsulas de Kyledex 10 mg son naranjas y naranja.

Las cápsulas de Kyledex 15 mg son verdes y blancas.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Autorizada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

**KYLEDEX®**  
**Lenalidomida 5, 10, 15 & 25 mg**  
**Cápsula dura**



**CATALYSIS**  
**ARGENTINA**

FOLIO N° 147

Las cápsulas de Kyledex 25 mg son azules y blancas.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.**

**PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 57.746

Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

consultas@catalysisargentina.com.ar - Línea Gratuita: 0-800-777-7468

Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777

Directora Técnica: Verónica Padin– Farmacéutica

Elaborado en:

Laboratorio ECZANE PHARMA S.A. Laprida 43, Avellaneda. Buenos Aires.

Última Revisión: Noviembre 2011

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Aptoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-79838075 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.10 09:21:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.10 09:21:32 -03:00

**KYLEDEX®**  
**Lenalidomida 5, 10, 15 & 25 mg**  
**Cápsula dura**



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**KYLEDEX**  
**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg**  
**CÁPSULAS DURAS**

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada cápsula contiene:**

**KYLEDEX 5 mg:** Lenalidomida 5.00 mg; Lactosa anhidra 147.00 mg; Celulosa microcristalina 40.00 mg; Croscarmelosa sódica 6.00 mg; Estearato de magnesio 2.00 mg. Cápsula: Colorante Verde FD y C N°3 0.21 mg; Colorante D y C amarillo N°10 0.10 mg; Dióxido de titanio 2.42 mg; Gelatina 58.27 mg.

**KYLEDEX 10 mg:** Lenalidomida 10.00 mg; Lactosa anhidra 294.00 mg; Celulosa microcristalina 80.00 mg; Croscarmelosa sódica 12.00 mg; Estearato de magnesio 4.00 mg. Cápsula: Colorante Azul brillante 0.09 mg; Rojo FD y C N° 40 0.07 mg; Dióxido de titanio 3.02 mg; Colorante amarillo FD y C N°6 Sunset yellow 0.83 mg; Colorante Rojo D y C N° 28 0.12 mg; Gelatina 93.87 mg.

**KYLEDEX 15 mg:** Lenalidomida 15.00 mg; Lactosa anhidra 289.00 mg; Celulosa microcristalina 80.00 mg; Croscarmelosa sódica 12.00 mg; Estearato de magnesio 4.00 mg. Cápsula: Colorante Azul brillante 0.32 mg; Colorante Amarillo tartrazina 0.17 mg; Colorante Rojo FD y C N° 40 0.03 mg; Colorante Amarillo FD y C N°6 Sunset yellow 0.06 mg; Dióxido de titanio 3.02 mg; Gelatina 94.40 mg.

**KYLEDEX 25 mg:** Lenalidomida 25.00 mg; Lactosa anhidra 200.00 mg; Celulosa microcristalina 159.00 mg; Croscarmelosa sódica 12.00 mg; Estearato de magnesio 4.00 mg. Cápsula: Colorante Azul brillante 0.08 mg; Colorante Rojo D y C N° 28 0.01 mg; Dióxido de titanio 4.30 mg; Gelatina 93.61 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásicos y Agentes inmunomoduladores. Otros Inmunosupresores.

**Clasificación ATC:** L04AX04.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Acreditada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

## **INDICACIONES:**

### Mieloma múltiple

Lenalidomida en monoterapia está indicada en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

Lenalidomida en combinación con dexametasona, o Bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para 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.

### Síndrome mielodisplásico

Lenalidomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusión debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o Intermedio-1 vinculados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

### Linfoma de Células del manto

Lenalidomida en monoterapia está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto recidivante o refractario.

### Linfoma folicular

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

## **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **FARMACODINAMIA**

#### **Mecanismo de Acción**

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitín-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) del ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En las células hematopoyéticas, lenalidomida unida a cereblon incorpora a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos directos citotóxicos e inmunomoduladores.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Acreditada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Específicamente Lenalidomida inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple, las células tumorales del linfoma folicular, 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 NK, T y NK T. En Síndrome mielodisplásico con deleción (5q), Lenalidomida muestra inhibición selectiva del clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción (5q).

La combinación de Lenalidomida y rituximab aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y la apoptosis tumoral directa en las células del linfoma folicular.

El mecanismo de acción de Lenalidomida también incluye efectos adicionales como sus propiedades antiangiogénicas y proeritropoyéticas. Lenalidomida inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos.

## **FARMACOCINÉTICA**

### **Absorción**

Lenalidomida tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede existir como formas ópticamente activas S(-) y R(+). Lenalidomida se produce como una mezcla racémica

Lenalidomida se absorbe rápidamente luego de la administración por vía oral en voluntarios sanos en condiciones de ayuno, con concentraciones plasmáticas máximas entre las 0.5 y 2 horas post-dosis. Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la C<sub>máx</sub> y el ABC aumentan proporcionalmente a los aumentos de la dosis. La dosificación múltiple en el régimen de dosis recomendado no tiene como resultado la acumulación del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros S y R de Lenalidomida se aproxima al 56% y 44%

La administración conjunta con alimentos ricos en grasas y ricos en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente el 20% en el ABC y una disminución de la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) en un 50%. No obstante, en los ensayos clínicos principales publicados en los cuales se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida para mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos, por lo cual Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.



Los análisis de farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción de lenalidomida es similar entre los pacientes con mieloma múltiple (MM), Síndrome mielodisplásico (SMD) y Linfoma de células del manto (LCM).

### **Distribución**

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

Lenalidomida está presente en el semen humano (<0.01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectables en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.

### **Metabolismo y Eliminación**

Los resultados de estudios publicados de metabolismo humano *in vitro* indican que Lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que resulte improbable que la administración de lenalidomida con enzimas 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 inhibitor 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 sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la resistencia a múltiples fármacos (MRP, por sus siglas en inglés) MRP1, MRP2 ó MRP3, transportadoras de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) MATE 1, y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN, por sus siglas en inglés) OCTN1 y OCTN2.

Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitor sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés) BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y OCT2 en humanos.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Buenos Aires  
Catalysis Argentina S.A.

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

El metabolismo de Lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4.59% y el 1.83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de Lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y, por lo tanto, se excreta activamente, al menos en cierto grado.

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

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes en edad avanzada**

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería recomendable monitorizar la función renal.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Se estudió la farmacocinética de Lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no malignas y los resultados obtenidos indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 mL/min), el aclaramiento total de la Lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del ABC. El ABC 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 sujetos con función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3.5 horas en los sujetos con aclaramiento de creatinina > 50 mL/min a más de 9 horas en sujetos con disminución de la función renal a < 50 mL/min. Sin embargo la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La C<sub>máx</sub> fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30% del medicamento del organismo

Pacientes con insuficiencia hepática

Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve [N = 16, bilirrubina total > 1 a  $\leq$  1.5 veces el límite superior normal (LSN) o AST > LSN] e indican que la insuficiencia hepática leve no influye en el aclaramiento de la 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 género, la raza y el tipo de neoplasias hematológicas (MM, SMD o LCM) no tienen ningún efecto clínicamente relevante en el aclaramiento de Lenalidomida en pacientes adultos.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

El tratamiento con Lenalidomida debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

Para todas las indicaciones que se describen a continuación:

- La dosis se modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.
- Se recomienda ajustar la dosis durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la trombocitopenia de Grado 3 ó 4, la neutropenia u otra toxicidad de Grado 3 ó 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.
- En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.
- Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, el paciente no debe tomarla, pero debe tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

**POSOLOGIA**

***Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)***

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

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida si el recuento absoluto de Neutrófilos (RAN) < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L, y/o si el recuento de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L.

*Dosis recomendada*

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes no deben romper, masticar o abrir las cápsulas y deben tomarlas con agua.

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.

Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida <sup>a</sup>	Dexametasona <sup>a</sup>
Dosis Inicial	25 mg	40 mg
Nivel de Dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de Dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de Dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de Dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de Dosis -5	2.5 mg	No Aplica

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

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a < 25 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir la administración de Lenalidomida durante el resto del ciclo <sup>a</sup>
Vuelven a ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

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

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada <sup>a</sup>
Primero disminuye a < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L. Vuelve a ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /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.

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Autorizada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 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 $< 0.5 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

En caso de toxicidad hematológica, la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) cuando mejore la función de la médula ósea (ninguna toxicidad hematológica durante al menos 2 ciclos consecutivos: RAN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  con un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  al comienzo de un ciclo nuevo).

- Lenalidomida en combinación con Bortezomib y dexametasona, seguido de Lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos a un trasplante

*Tratamiento inicial: Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona*

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y dexametasona si el recuento absoluto de Neutrófilos (RAN)  $< 1.0 \times 10^9/L$ , y/o el recuento de plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ .

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 14 de cada ciclo de 21 días en combinación con bortezomib y dexametasona. Bortezomib se debe administrar mediante inyección subcutánea ( $1.3 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal) dos veces a la semana los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días.

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

*Tratamiento continuado: Lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión de la enfermedad.*

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

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Moderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida <sup>a</sup>
Dosis Inicial	25 mg
Nivel de Dosis -1	20 mg
Nivel de Dosis -2	15 mg
Nivel de Dosis -3	10 mg
Nivel de Dosis -4	5 mg
Nivel de Dosis -5	2.5 mg

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

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 30 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis -1, una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada <sup>a</sup>
Primero disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ . Vuelve a $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 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 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 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.

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

Con cada disminución posterior a $< 0.5 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.
--	---

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

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

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida si el RAN  $< 1.5 \times 10^9/L$ , y/o el recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ .

*Dosis recomendada*

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0.18 mg/Kg de melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/Kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con Lenalidomida en monoterapia de la siguiente manera: 10 mg por vía oral una vez al día en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis Inicial	10 mg	0.18 mg/Kg	2 mg/Kg
Nivel de Dosis -1	7.5 mg	0.14 mg/Kg	1 mg/Kg
Nivel de Dosis -2	5 mg	0.10 mg/Kg	0.5 mg/Kg
Nivel de Dosis -3	2.5 mg	No Aplica	0.25 mg/Kg

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 25 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida y melfalán al nivel de

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

	dosis -1.
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida  Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 ó -3) una vez al día.

• Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada <sup>a</sup>
Primero disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ . Vuelve a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 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 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 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 $< 0.5 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

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

El mantenimiento con Lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada después del ASCT en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el RAN  $< 1.0 \times 10^9/L$ , y/o el recuento de plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$ .

*Dosis recomendada*

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg una vez al día, por vía oral, de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con Lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

Etapas de reducción de la dosis:

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

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

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 30 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día.
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada <sup>a</sup>
Disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ . Vuelve a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis-1 una vez al día.
Con cada disminución posterior a $< 0.5 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Poderada  
 Catalysis Argentina S.A

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

### ***Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo***

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida si el RAN < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L, y/o el recuento de plaquetas < 75 x 10<sup>9</sup>/L o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas es < 30 x 10<sup>9</sup>/L

#### ***Dosis recomendada***

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

Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

#### ***Etapas de reducción de la dosis:***

	Lenalidomida
Dosis Inicial	25 mg
Nivel de Dosis -1	15 mg
Nivel de Dosis -2	10 mg
Nivel de Dosis -3	5 mg

- Trombocitopenia

Quando las plaquetas	Pauta recomendada
Primero disminuyen a < 30 x 10 <sup>9</sup> /L Vuelven a ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis -1.
Con cada disminución posterior por debajo de < 30 x 10 <sup>9</sup> /L Vuelven a ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis

F. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

	más bajo (nivel de dosis-2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.
--	---

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada <sup>a</sup>
Primero disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ . Vuelve a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 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 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 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 $< 0.5 \times 10^9/L$ . Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida 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.

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

### **Síndromes mielodisplásicos (SMD)**

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida si el RAN  $< 0.5 \times 10^9/L$ , y/o el recuento de plaquetas  $< 25 \times 10^9/L$

#### *Dosis recomendada*

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 10 mg una vez al día, por vía oral, en los días del 1 al 21, de ciclos repetidos de 28 días.

#### Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida
Dosis Inicial	10 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -1	5 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Nivel de Dosis -2	2.5 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -3	2.5 mg cada dos días, en los días del 1 al 21, cada 28 días.

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida.
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L - < 50 \times 10^9/L$ en al menos 2 ocasiones durante $\geq 7$ días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/L$ en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 ó -3)

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada
Disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ .	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelve a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 ó -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.

### **Linfomas de células del manto (LCM)**

#### *Dosis recomendada*

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg una vez al día, por vía oral, en los días del 1 al 21, de ciclos repetidos de 28 días.

#### Etapas de reducción de la dosis:

	Lenalidomida
--	--------------

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Dosis Inicial	25 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -1	20 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -2	15 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -3	10 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -4	5 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días.
Nivel de Dosis -5	2.5 mg una vez al día, en los días del 1 al 21, cada 28 días. <sup>1</sup> 5 mg cada dos días, en los días del 1 al 21, cada 28 días.

<sup>1</sup> En los países en los cuales se comercializa la cápsula de 2.5 mg

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $< 50 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis-1).
Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 60 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días. Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis-2, -3, -4 ó -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5.

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Cuando el RAN	Pauta recomendada
Disminuye a $< 1 \times 10^9/L$ durante al menos 7 días o disminuye a $< 1 \times 10^9/L$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38.5^\circ C$ ) o disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ .	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis más bajo (dosis-1).
Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/L$ durante al menos 7 días o una disminución a $<$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida

<p>1 x 10<sup>9</sup>/L con fiebre asociada (temperatura corporal ≥ 38.5°C) o una disminución a &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L.</p> <p>Vuelven a ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis-2, -3, -4 ó -5). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -5</p>
--	--

**Linfoma folicular (LF)**

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida si el RAN < 1 x 10<sup>9</sup>/L, y/o el recuento de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/L, a menos que sea secundario a la infiltración de la médula ósea por el linfoma.

*Dosis recomendada*

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

Etapas de reducción de la dosis:

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

- Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelven a ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis-1).

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Autorizada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Para cada disminución posterior por debajo de $50 \times 10^9/L$ Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.  Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis-2 ó -3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3.
---	--

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) – Neutropenia

Quando el RAN	Pauta recomendada <sup>a</sup>
Disminuye a $< 1 \times 10^9/L$ durante al menos 7 días o disminuye a $< 1 \times 10^9/L$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38.5^\circ C$ ) o disminuye a $< 0.5 \times 10^9/L$ .	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al nivel de dosis más bajo (dosis-1).
Para cada disminución posterior por debajo de $1 \times 10^9/L$ durante al menos 7 días o una disminución a $< 1 \times 10^9/L$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38.5^\circ C$ ) o una disminución a $< 0.5 \times 10^9/L$ . Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.  Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis-2 ó -3). No administrar el tratamiento por debajo del nivel de dosis -3.

<sup>a</sup> A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés).

Linfoma de células del manto (LCM) o Linfoma foicular (LF)

- Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Se puede continuar el tratamiento con Lenalidomida (mantener la dosis) en los pacientes con SLT de laboratorio o SLT clínico de Grado 1, o en función del criterio médico, reducir la dosis en un nivel y continuar con Lenalidomida. El paciente debe recibir hidratación intravenosa intensiva y tratamiento médico adecuado hasta la corrección de las anomalías electrolíticas. El tratamiento con rasburicasa puede ser necesario para la reducción de la hiperuricemia. La hospitalización del paciente dependerá del criterio médico.

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

- *Reacción de exacerbación tumoral (RET)*

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

- *Todas las indicaciones*

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

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento con Lenalidomida en caso de exantema cutáneo de Grado 2 ó 3. Se debe suspender el tratamiento con Lenalidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema de Grado 4, erupción ampollosa o exfoliativa, o si se sospecha de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción al fármaco con



eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y no se debe reanudar después de haber suspendido el tratamiento por estas reacciones.

### ***Poblaciones especiales***

- *Uso en pediatría*

Lenalidomida no está indicada para el uso en pediatría. No debe utilizarse en niños ni adolescentes desde el nacimiento hasta los 18 años.

- *Uso en pacientes de edad avanzada*

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

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

### **Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que nos son candidatos para trasplante**

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

En los pacientes mayores de 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día en los días 1, 8, 15 y 2 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

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

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

El tratamiento combinado con Lenalidomida se toleró peor en los pacientes con MMND 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 Grados 3 ó 4, y efectos adversos graves) en comparación con los pacientes < 75 años.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

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

Síndromes mielodisplásicos

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

Linfoma de células del manto

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

Linfoma folicular

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

- Pacientes con insuficiencia renal

Lenalidomida se excreta principalmente a través del riñón. Los pacientes con insuficiencia renal de grados superiores toleran 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, síndromes mielodisplásicos, linfoma de células del manto o linfoma folicular no es necesario realizar ajustes de la dosis.

No hay experiencia en ensayos clínicos con pacientes con IRT (ClCr < 30 mL/min, que requieren diálisis).

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o Insuficiencia renal terminal (IRT), se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio y durante el tratamiento.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
ApoDERADA  
Catalysis Argentina S.A.

**Mieloma Múltiple**

<b>Función Renal (CICr)</b>	<b>Ajuste de la dosis</b>
Insuficiencia renal moderada ( $30 \geq \text{CICr} < 50$ mL/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min, no requiere diálisis)	7.5 mg una vez al día <sup>2</sup> 15 mg cada dos días
Insuficiencia renal terminal (CICr < 30 mL/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse después de la diálisis.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> En los países en los que se comercializa la cápsula de 7.5 mg.

**Síndrome mielodisplásico**

<b>Función Renal (CICr)</b>	<b>Ajuste de la dosis</b>	
Insuficiencia renal moderada ( $30 \geq \text{CICr} < 50$ mL/min)	Dosis Inicial	5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de Dosis-1*	2.5 mg una vez al día (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de Dosis-2*	2.5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min, no requiere diálisis)	Dosis Inicial	2.5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de Dosis-1*	2.5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de Dosis-2*	2.5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal terminal (CICr < 30 mL/min, requiere diálisis)	Dosis Inicial	2.5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de Dosis-1*	2.5 mg una vez cada dos días (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)
	Nivel de Dosis-2*	2.5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos de 28 días)

Firma: Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

\* Etapas de reducción de las dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento 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.

**Linfoma de células del manto**

<b>Función Renal (CICr)</b>	<b>Ajuste de la dosis</b> (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ( $30 \geq \text{CICr} < 50$ mL/min)	10 mg una vez al día <sup>1</sup>
Insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min; no requiere diálisis)	7.5 mg una vez al día <sup>2</sup> 15 mg cada dos días
Insuficiencia renal terminal (CICr < 30 mL/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse después de la diálisis.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> En los países en los que se comercializa la cápsula de 7.5 mg.

**Linfoma Folicular**

<b>Función Renal (CICr)</b>	<b>Ajuste de la dosis</b> (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada ( $30 \geq \text{CICr} < 60$ mL/min)	10 mg una vez al día <sup>1,2</sup>
Insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min, no requiere diálisis)	No hay datos disponibles <sup>3</sup>
Insuficiencia renal terminal (CICr < 30 mL/min, requiere diálisis)	No hay datos disponibles <sup>3</sup>

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Para pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg, en caso de reducción de la dosis 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, no reducir la dosis por debajo de 5 mg en los días alternados o 2.5 mg una vez al día.

<sup>3</sup> Los pacientes con una insuficiencia renal grave o una insuficiencia renal terminal fueron excluidos del estudio.

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Después de iniciar el tratamiento con Lenalidomida la modificación posterior de la dosis de Lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en la tolerabilidad individual al tratamiento, de cada paciente.

- Pacientes con insuficiencia hepática

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

### **FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía Oral. Las cápsulas de Lenalidomida deben tomarse por vía oral aproximadamente a la misma hora en los días programados. Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Las cápsulas deben tomarse con enteras, preferentemente con agua, con o sin alimentos.

Se recomienda presionar solo en un extremo de la cápsula para extraerla del blíster, para reducir así el riesgo de deformación o rotura de la cápsula.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Mujeres embarazadas
- Mujeres con capacidad de gestación, excepto que se cumplan todas las condiciones del PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

#### **EMBARAZO**

Lenalidomida es un análogo de talidomida dado que está estructuralmente relacionado. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos y que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida produjo malformaciones en la descendencia de monos hembra que habían recibido Lenalidomida durante el embarazo, similares a las malformaciones de nacimiento observadas en humanos que estuvieron expuestos a Talidomida durante su embarazo. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo se espera un efecto teratógeno en los seres humanos. En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO a menos que exista evidencia confiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

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 se cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad  $\geq$  50 años amenorreicas durante  $\geq$  1 año (excepto la amenorrea posterior a terapia oncológica o por lactancia las cuales no descartan la capacidad de gestación).
- Mujeres con insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, Síndrome de Turner o agenesia uterina.

Asesoramiento:

En mujeres con capacidad de gestación, lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla con 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 al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y hasta al menos cuatro semanas después de finalizarlo.
- Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Debe ser capaz de cumplir las medidas anticonceptivas eficaces.
- Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.
- Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.
- Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas al menos cada 4 semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.
- Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de lenalidomida.

Pacientes varones:

En el caso de pacientes varones que tomen Lenalidomida, se ha demostrado que Lenalidomida está presente en el semen a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender en medicamento en los individuos sanos. Como medida

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

de precaución y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como sucede en la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben cumplir con los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer con capacidad de gestación que no utilice un anticonceptivo eficaz (incluso aunque el varón se haya sometido a una vasectomía) durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de interrumpir la dosis y/o 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 se la evalúe y la asesore.

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

- La paciente cumple con las condiciones del PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.
- La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

#### Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo desde al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 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 médico especializado con el objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante
- Sistema de liberación uterino de Levonorgestrel
- Sistemas "depot" de liberación de acetato de medroxiprogesterona
- Ligadura de trompas

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Autorizada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

- Relaciones sexuales solo con varones vasectomizados- La eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos.
- Inhibidores de la ovulación que contengan progestágeno solo (por ejemplo: Desogestrel).

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman Lenalidomida en terapia combinada, y, en menor medida en pacientes con MM, SMD y con LCM que toman Lenalidomida en monoterapia, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados. Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un período 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 los 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 conforma 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 7 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 utilizando un método anticonceptivo eficaz durante al menos 4 semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con Lenalidomida.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.



Seguimiento y finalización del tratamiento

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

**Precauciones adicionales**

Se debe indicar a los pacientes que nunca den este medicamento a otra persona. Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.

**Donación de sangre**

Los pacientes no deben donar sangre mientras estén en tratamiento con Lenalidomida, y por al menos 7 días después de la interrupción del tratamiento con Lenalidomida.

**Programa de Gestión de Riesgos**

KYLEDEX sólo está disponible bajo un programa de distribución. Este programa, denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO, establece que sólo pueden prescribir y dispensar el producto, los médicos y farmacéuticos registrados dentro del programa.

Los pacientes deben familiarizarse con los materiales educativos del Programa de Gestión de Riesgo sobre KYLEDEX, la Guía para el Paciente sobre el Medicamento, y realizar cualquier pregunta a su médico antes de comenzar la terapia de Lenalidomida.

**VER LA INFORMACIÓN A CONTINUACIÓN PARA MÉDICOS, PACIENTES FEMENINAS Y PACIENTES MASCULINOS, ACERCA DEL PROGRAMA DE DISTRIBUCIÓN RESTRINGIDO.**

**DESCRIPCIÓN DEL PLAN**

***Prescriptores:***

KYLEDEX puede ser prescripto sólo por médicos habilitados y registrados en el Programa de Gestión de Riesgos, quienes comprendan el riesgo potencial de teratogenicidad si se utiliza este producto durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos por al

menos 4 semanas antes de comenzar la terapia de Lenalidomida, durante la terapia con Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con Lenalidomida. Se indican anticonceptivos confiables incluso si ha habido antecedentes de infertilidad, salvo que la misma se deba a histerectomía o porque la paciente ha estado posmenopáusica de forma natural por al menos 24 meses consecutivos. Se deben utilizar dos formas anticonceptivas confiables en forma simultánea, salvo que el método elegido sea abstinencia continua de contacto sexual heterosexual. Las mujeres en edad fértil deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Antes de prescribir KYLEDEX, las mujeres en edad fértil deben tener 2 pruebas de embarazo negativas (sensibilidad de por lo menos 50 mIU/ml). La primera prueba debe realizarse dentro de los 10-14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir Lenalidomida. El médico no debe prescribir Lenalidomida a una mujer en edad fértil hasta que haya verificado las pruebas de embarazo negativas. Una vez que ha comenzado el tratamiento y durante las interrupciones de las dosis, deben realizarse pruebas de embarazo para las mujeres en edad fértil de forma semanal durante las primeras 4 semanas de uso; luego, las pruebas de embarazo deben repetirse cada 4 semanas en las mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Debe llevarse a cabo una prueba de embarazo y asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual. Debe discontinuarse el tratamiento de Lenalidomida durante esta evaluación. Los resultados de la prueba de embarazo deben ser verificados por el médico y el farmacéutico antes de dispensar cualquier prescripción. Si ocurre un embarazo durante el tratamiento de Lenalidomida, debe discontinuarse de inmediato el tratamiento. Toda sospecha de exposición del feto a Lenalidomida debe ser informada a la Autoridad Sanitaria y al laboratorio farmacéutico. El paciente debe ser referido a un obstetra/ginecólogo experimentado en toxicidad reproductiva para una posterior evaluación y asesoramiento.

***Pacientes femeninas:***

KYLEDEX debe utilizarse en mujeres en edad fértil sólo cuando la paciente REUNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES (es decir, no puede quedar embarazada mientras se encuentra bajo tratamiento de Lenalidomida):

- Comprende y puede llevar a cabo instrucciones con seguridad.
- Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias, pruebas de embarazo, registro de pacientes, y encuesta para pacientes tal como se describe en el Programa de Gestión de Riesgo.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los riesgos potenciales de tomar Lenalidomida durante el embarazo y de exponer el feto al fármaco.
- Ha recibido las advertencias tanto verbales como escritas del riesgo de posible falla del método anticonceptivo y de la necesidad de usar dos formas anticonceptivas confiables simultáneamente, salvo que el método elegido sea abstinencia continua de contacto sexual heterosexual.
- Reconoce, por escrito, su comprensión de estas advertencias y de la necesidad de utilizar dos métodos confiables anticonceptivos por 4 semanas antes de comenzar la terapia de Lenalidomida, durante la terapia de Lenalidomida, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia de Lenalidomida.
- Ha tenido dos pruebas de embarazo negativas con una sensibilidad de por lo menos 50 mIU/ml, dentro de las 72 hs antes de comenzar la terapia.

***Pacientes masculinos:***

La Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben el fármaco. Por lo tanto, los hombres que reciben Lenalidomida deben usar siempre un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad fértil incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa.

KYLEDEX debe utilizarse en hombres sexualmente activos cuando el PACIENTE REUNE TODAS LAS CONDICIONES SIGUIENTES:

- Comprende y puede llevar a cabo instrucciones con seguridad.
- Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias apropiadas para hombres, registro de pacientes, y encuesta para pacientes tal como se describe en el Programa de Gestión de Riesgo.
- Ha recibido y comprende las advertencias tanto verbales como escritas de los riesgos potenciales de tomar Lenalidomida y exponer el feto al fármaco.
- Ha recibido las advertencias tanto verbales como escritas del riesgo de posible falla del método anticonceptivo y de que se se conoce que la Lenalidomida está presente en el semen. Se le ha indicado que siempre debe usar un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad fértil, incluso si se ha sometido a una vasectomía exitosa. - Reconoce por escrito, su comprensión de estas advertencias y de la necesidad de utilizar condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva, incluso si ha sido sometido a una vasectomía de manera exitosa.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

**OTRAS ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

**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 terapia de combinación de Lenalidomida y dexametasona, se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). El riesgo de tromboembolismo venoso se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En pacientes con mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico y con linfoma de células del manto el tratamiento con Lenalidomida en monoterapia se asoció con un menor riesgo de tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en terapia combinada.

En los pacientes con mieloma múltiple la terapia de combinación de Lenalidomida y dexametasona, se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (predominantemente infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares) y se observó en menor medida con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona. El riesgo de tromboembolismo arterial es menor en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en monoterapia que en los pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en terapia combinada.

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

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Acreditada  
Catalysis Argentina S.A.

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

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

### **Neutropenia y trombocitopenia**

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas de tratamiento con Lenalidomida y, a partir de entonces de forma mensual para vigilar las citopenias. En pacientes con linfomas de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4, y luego, al inicio de cada ciclo. En linfoma folicular se deben realizar controles cada semana durante las primeras 3 semanas del ciclo 1 (28 días), cada 2 semanas durante los ciclos 2 hasta el 4, y, en lo sucesivo. Al inicio de cada ciclo. Puede ser necesaria una interrupción de la dosis y/o una reducción de la dosis.

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

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragias.

La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a trasplante autólogo de células madre tratados con Lenalidomida en mantenimiento

En los estudios clínicos publicados se observó neutropenia de Grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparados con los grupos de mantenimiento con placebo en los dos estudios que evaluaron el mantenimiento con Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un trasplante autólogo de células madre. También se notificaron efectos adversos de neutropenia emergentes al tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de Lenalidomida. Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo. Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten pues podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis.

Se observó trombocitopenia de Grado 3 ó 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo, en los estudios publicados que evaluaron el mantenimiento con Lenalidomida en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un trasplante autólogo de células madre. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a síntomas y signos de hemorragia, incluidos petequias y epistaxis, especialmente en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que sean susceptibles de inducir hemorragia.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que nos son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con Bortezomib y dexametasona

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor frecuencia en el grupo de lenalidomida en combinación con Bortezomib y dexametasona en comparación con el grupo comparador. Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar en ambos grupos. Se debe informar a los pacientes que notifiquen rápidamente los episodios febriles que presenten pues podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis.

Se observó trombocitopenia de Grado 3 ó 4 con mayor frecuencia en el grupo de lenalidomida en combinación con Bortezomib y dexametasona en comparación con el grupo comparador

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que nos son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Argentina  
Catalysis Argentina S.A.

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor medida en los grupos de lenalidomida en combinación con dexametasona que en el grupo comparador (melfalán, prednisona, talidomida). Los episodios de neutropenia febril de Grado 4 fueron similares a los del grupo comparador.

Se observó trombocitopenia de Grado 3 ó 4 en menor medida que en el grupo comparador.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que nos son candidatos a trasplante 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. Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4.

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.

- Mieloma múltiple: pacientes 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. En los pacientes tratados con Lenalidomida y dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4.

La combinación de Lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de Grado 3 y 4.

- Síndrome mielodisplásico

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

- Linfoma de células del manto

El tratamiento con Lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto está asociado con una mayor incidencia de neutropenia de Grados 3 y 4, en comparación con los del grupo control.

- Linfoma folicular

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Ap. Berada  
Catalysis Argentina S.A.

La combinación de lenalidomida y rituximab en pacientes con linfoma folicular está asociada con una mayor incidencia de neutropenia de Grado 3 y 4 en comparación con los pacientes del grupo placebo/rituximab. La neutropenia febril y la trombocitopenia de Grado 3 y 4 se observaron con mayor frecuencia en el grupo de Lenalidomida/Rituximab.

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

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

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

#### Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

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

- Linfoma de células del manto

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. Los pacientes con un índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés) alto en el



momento del diagnóstico o una enfermedad con volumen tumoral (al menos una lesión  $\geq 7$  cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación cuidadosa del paciente.

- Linfoma folicular

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. La exacerbación tumoral puede limitar la progresión de la enfermedad. Los pacientes que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticosteroides, AINEs y/o analgésicos opiáceos para el control de los síntomas de la RET. La decisión de adoptar medidas terapéuticas para la RET se debe tomar después de una evaluación cuidadosa del paciente.

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una SLT. Los pacientes deben estar bien hidratados y recibir profilaxis para el SLT. Se debe realizar en los pacientes, además de un perfil bioquímico cada semana durante el primer ciclo durante más tiempo tal y como esté indicado clínicamente.

#### Carga tumoral

- Linfoma de células del manto

No está recomendado el uso de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con una carga tumoral elevada si hay otras opciones terapéuticas disponibles.

#### Muerte temprana

Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana. Es por ello que en los estudios clínicos publicados los pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento debido a los acontecimientos adversos.

Los pacientes con una carga tumoral elevada deben ser estrechamente monitorizados para detectar las reacciones adversas, incluidos los signos de exacerbación tumoral.

La carga tumoral elevada se define como al menos una lesión de  $\geq 5$  cm de diámetro o 3 lesiones de  $\geq 3$  cm.

#### Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
At. Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

Se han notificado casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como SSJ, NET y síndrome DRESS en pacientes tratados con lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los síntomas y signos de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Se debe suspender el tratamiento con lenalidomida en caso de angioedema, reacción anafiláctica, exantema exfoliativo o ampolloso, o si se sospecha de SSJ, NET y síndrome DRESS, y no se debe reanudar tras la suspensión por estas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes que tuvieron reacciones alérgicas previas mientras recibían tratamiento con talidomida deberán estar estrechamente monitorizados, ya que se han descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con mieloma previamente tratado que recibieron lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control. Las segundas neoplasias malignas primarias comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las segundas neoplasias malignas primarias fueron tumores sólidos.

En los estudios clínicos publicados de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos para trasplante se ha observado un aumento de la tasa de incidencia de las segundas neoplasias malignas primarias hematológicas (leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico) en pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión, en comparación con melfalán en combinación con prednisona.

En pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona se ha observado un aumento en la tasa de incidencia de las segundas neoplasias malignas primarias de tumores sólidos en comparación con melfalán en combinación con prednisona.

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión o durante un período de 18 meses, la tasa de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias hematológicas no aumentó en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

En los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión o durante un período de 18 meses, se ha observado un aumento de la tasa de incidencia de segundas

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apodada  
Catalysis Argentina S.A.

neoplasias malignas primarias de tumores sólidos en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

El mayor riesgo de segundas neoplasias malignas primarias asociado con la lenalidomida también es relevante en el contexto de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico después del trasplante de células madre. <aunque todavía no se ha caracterizado por completo ese riesgo, debe tenerse en cuenta a la hora de utilizar lenalidomida en ese contexto.

Se debe tener en cuenta el riesgo de segundas neoplasias malignas primarias hematológicas antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida ya sea en combinación con melfalán o inmediatamente después de recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de células madre. Los médicos deberán evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

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

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja están asociadas a una progresión de LMA en individuos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción (5q). Se desconoce la relación riesgo – beneficio de lenalidomida cuando el SMD está asociado a la deleción (5q) y a una citogenética compleja.

La mutación TP53 está presente en el 20-25% de los pacientes con SMD de riesgo bajo con deleción (5q) y está asociada con un mayor riesgo de progresión a LMA.

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

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

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

En estudios publicados de linfoma no Hodgkin recidivante o refractario que incluyó a pacientes con linfoma folicular, no se ha observado un aumento del riesgo de segundas neoplasias malignas primarias en el grupo tratado con lenalidomida/rituximab en comparación con el grupo placebo/rituximab.

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

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.



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

#### Trastornos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con Lenalidomida en terapia combinada: falla hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. El mecanismo es aún desconocido aunque condiciones como una enfermedad viral hepática preexistente, nivel basal alto de enzimas hepáticas y uso concomitante de 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 valores basales se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles plasmáticos que puedan aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con mayor frecuencia. Se recomienda monitorear la funcionalidad 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 una insuficiencia hepática.

#### Infección con o sin neutropenia:

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento de lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a trasplante autólogo de células madre. Se produjeron infecciones de grado  $\geq 3$  en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

#### Reactivación viral

Frm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

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

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

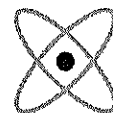
Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos con desenlace fatal, con la lenalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían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

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

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

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



*Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico*

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de Grado 3 ó 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estadio III del ISS (International Staging System), estado funcional de la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$ , o CICr  $< 60$  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  $\geq 2$ , o CICr  $< 60$  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 período de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

**Contenido de Lactosa**

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios de deficiencia de lactasa de Lapp, intolerancia a la galactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Se debe evaluar el riesgo beneficio del tratamiento en los pacientes intolerantes a la lactosa.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

***Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis***

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 han realizado estudios de interacción de lenalidomida con los anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un inductor de enzimas. En un estudio in Vitro con hepatocitos humanos, la lenalidomida, en diferentes concentraciones ensayadas no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A4 / 5. Por lo tanto, si la lenalidomida se administra sola, no se espera inducción que lleve a una reducción de la eficacia de los medicamentos, incluidos los anticonceptivos hormonales.

Sin embargo, como la dexametasona es un inductor débil a moderado del citocromo CYP3A4, es probable que también afecte a otras enzimas así como a los transportadores. No puede excluirse que la

Directora Técnica  
Catalysis Argentina S.A.

2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

eficacia de los anticonceptivos orales puede se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

### **Warfarina**

La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida no tuvo efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R- y S-warfarina. La co-administración de dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo 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**

Al co-administrar digoxina con 10 mg de Lenalidomida una vez al día, la exposición plasmática de digoxina (0.5 mg en dosis única) se incrementó en un 14%. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina, de acuerdo con el criterio clínico y basándose en la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento, durante la administración de Lenalidomida.

### **Estatinas**

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

### **Dexametasona**

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg/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

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Apodada  
Catalysis Argentina S.A.  
IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de lenalidomida no altera la farmacocinética de temsirolimus.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

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

### Mujeres con capacidad de gestación /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 espaciales 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 períodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después de finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

### Embarazo

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

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

### Lactancia

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



**Fertilidad**

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

**Efecto sobre la capacidad de manejar máquinas**

Lenalidomida tiene poca a moderada influencia sobre la habilidad de manejar y usar máquinas. Se han reportado casos de mareos, fatiga, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de esta sustancia. Por lo tanto se recomienda tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

**REACIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación según el Sistema de Clasificación de Órganos y frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Resumen para monoterapia en mieloma múltiple**

**Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en los estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferido</b>	<b>Todas las RAM / Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Neumonía <sup>0a</sup> , infección del tracto respiratorio superior, infección neutropénica, bronquitis <sup>0</sup> , gripe <sup>0</sup> , gastroenteritis <sup>0</sup> , sinusitis, nasofaringitis, rinitis.	<b>Muy Frecuentes</b> Neumonía <sup>0a</sup> , infección neutropénica <b>Frecuentes</b> Sepsis <sup>0b</sup> , bacteriemia, infección pulmonar <sup>0</sup> , infección bacteriana de las vías respiratorias bajas,

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

	<b>Frecuentes</b> Infección <sup>o</sup> , infección del tracto urinario <sup>o*</sup> , infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar <sup>o</sup> .	bronquitis <sup>o</sup> , gripe <sup>o</sup> , gastroenteritis <sup>o</sup> , herpes zóster <sup>o</sup> , infección <sup>o</sup> .
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<b>Frecuentes</b> Síndrome mielodisplásico <sup>o*</sup>	
<b>Trastornos de la sangre y Sistema Linfático</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Neutropenia <sup>o</sup> , neutropenia febril <sup>o</sup> , trombocitopenia <sup>o</sup> , anemia, leucopenia <sup>o</sup> , linfopenia	<b>Muy Frecuentes</b> Trombocitopenia <sup>o</sup> , neutropenia febril <sup>o</sup> , trombocitopenia <sup>o</sup> , anemia, leucopenia <sup>o</sup> , linfopenia. <b>Frecuentes</b> Pancitopenia <sup>o</sup>
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Hipopotasemia	<b>Frecuentes</b> Hipopotasemia, deshidratación
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Parestesia <b>Frecuentes</b> Neuropatía periférica <sup>c</sup>	<b>Frecuentes</b> Cefalea
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b> Embolia Pulmonar <sup>o*</sup>	<b>Frecuentes</b> Trombosis venosa profunda <sup>od</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Tos <b>Frecuentes</b> Disnea <sup>o</sup> , rinorrea	<b>Frecuentes</b> Disnea <sup>o</sup>

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Diarrea , constipación, , dolor abdominal, náuseas  <b>Frecuentes</b> Vómitos, dolor abdominal superior.	<b>Frecuentes</b> Diarrea , vómitos, náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.	<b>Frecuentes</b> Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Exantema, sequedad de la piel.	<b>Frecuentes</b> Exantema, prurito
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Espasmos musculares  <b>Frecuentes</b> Mialgia, dolor musculoesquelético	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Fatiga, astenia, pirexia.	<b>Frecuentes</b> Fatiga, astenia.

◊ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un TACM (trasplante autólogo de células madre).

\* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves medicamentosas

a = El término combinado del efecto adverso "neumonía" incluye los siguientes términos preferidos: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por *Klebsiella*, neumonía por *Legionella*, neumonía por mycoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis.

b = El término combinado del efecto adverso "Sepsis" incluye los siguientes términos preferidos: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos.

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Aprobada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

c = El término combinado del efecto adverso "Neuropatía periférica" incluye los siguientes términos preferidos: neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía.

d = El término combinado del efecto adverso "Trombosis venosa profunda" incluye los siguientes términos preferidos: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa.

**Resumen para terapia combinada en mieloma múltiple**

**Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en los estudios clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, con dexametasona, o con melfalán y prednisona.**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferido</b>	<b>Todas las RAM / Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<p><b>Muy frecuentes</b></p> <p>Neumonía<sup>0,00</sup>, infección de las vías respiratorias altas<sup>0</sup>, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)<sup>0</sup>, nasofaringitis, faringitis, bronquitis<sup>0</sup>, rinitis.</p> <p><b>Frecuentes</b></p> <p>Sepsis<sup>0,00</sup>, infección pulmonar<sup>00</sup>, infección del tracto urinario<sup>00</sup>, sinusitis<sup>0</sup>.</p>	<p><b>Frecuentes</b></p> <p>Neumonía<sup>0,00</sup>, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)<sup>0</sup>, celulitis<sup>0</sup>, sepsis<sup>0,00</sup>, infección pulmonar<sup>00</sup>, bronquitis<sup>0</sup>, infección de las vías respiratorias<sup>00</sup>, infección de las vías urinarias<sup>00</sup>, enterocolitis infecciosa.</p>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<p><b>Poco Frecuentes</b></p> <p>Carcinoma basocelular<sup>0</sup>, Carcinoma epidermoide de piel<sup>0*</sup></p>	<p><b>Frecuentes</b></p> <p>Leucemia mieloide aguda<sup>0</sup>, síndrome mielodisplásico<sup>0</sup>, carcinoma epidermoide de piel<sup>0**</sup></p> <p><b>Poco Frecuentes</b></p> <p>Leucemia aguda de células T<sup>0</sup>, carcinoma basocelular<sup>0</sup>,</p>

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

		síndrome de lisis tumoral.
<b>Trastornos de la sangre y Sistema Linfático</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b>  Neutropenia<sup>0,00</sup>,  trombocitopenia<sup>0,00</sup>, anemia<sup>0</sup>,  trastorno hemorrágico,  leucopenias, linfopenia.</p> <p><b>Frecuentes</b>  Neutropenia febril<sup>0</sup>,  pancitopenia<sup>0</sup></p> <p><b>Poco Frecuentes</b>  Hemólisis, anemia hemolítica  autoinmune, anemia hemolítica</p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>  Neutropenia<sup>0,00</sup>,  trombocitopenia<sup>0,00</sup>, anemia<sup>0</sup>,  leucopenias, linfopenia.</p> <p><b>Frecuentes</b>  Neutropenia febril<sup>0</sup>,  pancitopenia<sup>0</sup>, anemia  hemolítica.</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>  Hipercoagulación, coagulopatía</p>
<b>Trastornos del Sistema Inmunológico</b>	<p><b>Poco Frecuentes</b>  Hipersensibilidad</p>	
<b>Trastornos endócrinos</b>	<p><b>Frecuentes</b>  Hipotiroidismo</p>	
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b>  Hipopotasemia<sup>0,00</sup>,  hiperglucemia, hipoglucemia,  hipocalcemia<sup>0</sup>. hiponatremia<sup>0</sup>,  deshidratación<sup>00</sup>, disminución  del apetito<sup>00</sup>, pérdida de peso.</p> <p><b>Frecuentes</b>  Hipomagnesemia,  hiperuricemia, hipercalcemia<sup>+</sup></p>	<p><b>Frecuentes</b>  Hipopotasemia<sup>0,00</sup>,  hiperglucemia, hipocalcemia<sup>0</sup>,  diabetes mellitus<sup>0</sup>,  hipofosfatemia, hiponatremia<sup>0</sup>,  hiperuricemia, gota,  deshidratación<sup>00</sup>, disminución  del apetito<sup>00</sup>, pérdida de peso.</p>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b>  Depresión, insomnio</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>  Pérdida de la libido</p>	<p><b>Frecuentes</b>  Depresión, insomnio</p>

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

<p><b>Trastornos del Sistema Nervioso</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Neuropatías periféricas<sup>oo</sup>,          parestesia, mareos<sup>oo</sup>, temblor,          disgeusia, cefalea</p> <p><b>Frecuentes</b>          Ataxia, alteración del equilibrio,          síncope<sup>oo</sup>, neuralgia, disestesia</p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Neuropatías periféricas<sup>oo</sup></p> <p><b>Frecuentes</b>          Accidente cerebrovascular<sup>o</sup>,          mareos<sup>oo</sup>, síncope<sup>oo</sup>, neuralgia</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>          Hemorragia intracraneal,          ataque isquémico transitorio,          isquemia cerebral</p>
<p><b>Trastornos oculares</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Cataratas, visión borrosa</p> <p><b>Frecuentes</b>          Disminución de la agudeza          visual</p>	<p><b>Frecuentes</b>          Cataratas</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>          Ceguera</p>
<p><b>Trastornos del oído y del laberinto</b></p>	<p><b>Frecuentes</b>          Sordera (incluida hipoacusia),          tinnitus</p>	
<p><b>Trastornos cardíacos</b></p>	<p><b>Frecuentes</b>          Fibrilación auricular<sup>o,oo</sup>,          bradicardia</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>          Arritmias, prolongación del          intervalo QT, aleteo auricular,          extrasístole ventricular</p>	<p><b>Frecuentes</b>          Infarto de miocardio (incluido          agudo)<sup>o</sup>, fibrilación auricular<sup>o,oo</sup>,          insuficiencia cardíaca          congestiva<sup>o</sup>, taquicardia,          insuficiencia cardíaca<sup>o,oo</sup>,          isquemia de miocardio<sup>o</sup></p>
<p><b>Trastornos vasculares</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Eventos tromboembólicos          venosos, predominantemente          trombosis venosa profunda y          embolia pulmonar<sup>o,oo</sup>,          hipotensión</p> <p><b>Frecuentes</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Eventos tromboembólicos          venosos<sup>^</sup> predominantemente          trombosis venosa profunda y          embolia pulmonar<sup>o,oo</sup></p> <p><b>Frecuentes</b>          Vasculitis, hipotensión<sup>oo</sup>,</p>

Form. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apod. Catalysis Argentina S.A.  
 IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

	Hipertensión, equimosis	hipertensión. <b>Poco Frecuentes</b> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Disnea <sup>0,00</sup> , epistaxis, tos <b>Frecuentes</b> Disfonía	<b>Frecuentes</b> Distress respiratorio <sup>0</sup> , disnea <sup>0,00</sup> , dolor pleurítico <sup>00</sup> , hipoxia <sup>00</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Diarrea <sup>0,00</sup> , constipación <sup>0</sup> , dolor abdominal <sup>00</sup> , náuseas, vómitos <sup>00</sup> , dispepsia, sequedad de boca, estomatitis. <b>Frecuentes</b> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) <sup>00</sup> , disfagia <b>Poco Frecuentes</b> Colitis, tiifitis	<b>Frecuentes</b> Hemorragia gastrointestinal <sup>0,00</sup> , obstrucción del intestino delgado <sup>00</sup> , diarrea <sup>00</sup> , constipación <sup>0</sup> , dolor abdominal <sup>00</sup> , náuseas, vómitos <sup>00</sup>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Aumento de ALT, aumento de AST. <b>Frecuentes</b> Daño hepatocelular <sup>00</sup> , pruebas anormales de funcionalidad hepática <sup>0</sup> , hiperbilirrubinemia <b>Poco Frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b> Colestasis <sup>0</sup> , hepatotoxicidad, daño hepatocelular <sup>00</sup> , aumento de la ALT, pruebas anormales de funcionalidad hepática <sup>0</sup> <b>Poco Frecuentes</b> Falla hepática

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Aplicada  
 Catalysis S.p.A.  
 IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

	Falla hepática	
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Exantemas<sup>◊◊</sup>, prurito</p> <p><b>Frecuentes</b>          Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>          Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos<sup>◊◊</sup>, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	<p><b>Frecuentes</b>          Exantemas<sup>◊◊</sup></p> <p><b>Poco Frecuentes</b>          Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos<sup>◊◊</sup></p>
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b>          Debilidad muscular<sup>◊◊</sup>, espasmos musculares, dolor óseo<sup>◊</sup>, dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda<sup>◊,◊◊</sup>), dolor en las extremidades, mialgia, artralgia<sup>◊</sup></p> <p><b>Frecuentes</b>          Inflamación de las articulaciones</p>	<p><b>Frecuentes</b>          Debilidad muscular<sup>◊◊</sup>, dolor óseo<sup>◊</sup>, dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda<sup>◊,◊◊</sup>)</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>          Inflamación de las articulaciones</p>

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apodada  
 Catalysis Argentina S.A.



<p><b>Trastornos renales y urinarios</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>                  Insuficiencia renal (incluida aguda)<sup>0,00</sup></p> <p><b>Frecuentes</b>                  Hematuria, retención urinaria, incontinencia urinaria</p> <p><b>Poco Frecuentes</b>                  Síndrome de Fanconi adquirido</p>	<p><b>Poco Frecuentes</b>                  Necrosis tubular renal</p>
<p><b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b></p>	<p><b>Frecuentes</b>                  Disfunción eréctil</p>	
<p><b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>                  Fatiga<sup>0,00</sup>, edema (incluido edema periférico), pirexia<sup>0,00</sup>, astenia, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos).</p> <p><b>Frecuentes</b>                  Dolor torácico<sup>0,00</sup>, letargia</p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>                  Fatiga<sup>0,00</sup></p> <p><b>Frecuentes</b>                  Edema periférico, pirexia<sup>0,00</sup>, astenia</p>
<p><b>Exploraciones complementarias</b></p>	<p><b>Muy Frecuentes</b>                  Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre</p> <p><b>Frecuentes</b>                  Aumento de la proteína C reactiva</p>	
<p><b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b></p>	<p><b>Frecuentes</b>                  Caídas, contusión</p>	

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Aprobada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

◊◊ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que habían recibido lenalidomida en combinación con Bortezomib y dexametasona.

◊ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona.

+ Se aplica únicamente a reacciones adversas medicamentosas

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

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

**Resumen para monoterapia en síndromes mielodisplásicos**

**Tabla 3: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en los estudios clínicos en pacientes con síndrome mielodisplásico tratados con lenalidomida.**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferido</b>	<b>Todas las RAM / Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<b>Muy frecuentes</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊,	<b>Muy Frecuentes</b> Neumonía◊ <b>Frecuentes</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)◊, bronquitis
<b>Trastornos de la sangre y Sistema Linfático</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Trombocitopenia◊, neutropenia◊, leucopenia	<b>Muy Frecuentes</b> Trombocitopenia◊, neutropenia◊, leucopenia. <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril◊
<b>Trastornos endócrinos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Hipotiroidismo	
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Disminución del apetito	<b>Frecuentes</b> Hiperglucemia◊, disminución

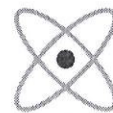
Farm. Verónica Padin  
 Dirección Técnica  
 Apoyada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



	<b>Frecuentes</b> Sobrecarga férrica, pérdida de peso	del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		<b>Frecuentes</b> Alteración del estado de ánimo <sup>◊</sup>
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Mareos, cefalea <b>Frecuentes</b> Parestesia	
<b>Trastornos cardíacos</b>		<b>Frecuentes</b> Infarto de miocardio agudo <sup>◊</sup> , fibrilación auricular <sup>◊</sup> , insuficiencia cardíaca <sup>◊</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b> Hipertensión, hematomas	<b>Frecuentes</b> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar <sup>◊</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Epistaxis	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Diarrea <sup>◊</sup> , dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento <b>Frecuentes</b> Sequedad de boca, dispepsia	<b>Frecuentes</b> Diarrea, náuseas, dolor dental

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

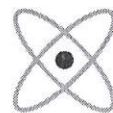


<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Frecuentes</b> Pruebas anormales de funcionalidad hepática	<b>Frecuentes</b> Pruebas anormales de funcionalidad hepática
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Exantemas, sequedad de piel, prurito	<b>Frecuentes</b> Exantemas, prurito
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artralgia, mialgia.	<b>Frecuentes</b> Dolor de espalda <sup>◇</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Frecuentes</b> Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea).	<b>Frecuentes</b> Pirexia
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		<b>Frecuentes</b> Caídas

◇ Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos en pacientes con síndrome mielodisplásico

**Tabla 4: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en los estudios clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida.**

Fern. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apodada IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT  
 Catalysis Argentina S.A.



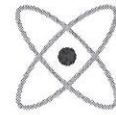
<b>Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferido</b>	<b>Todas las RAM / Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)°, nasofaringitis, neumonía° <b>Frecuentes</b> Sinusitis	<b>Frecuentes</b> Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)°, neumonía°
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<b>Frecuentes</b> Reacción de exacerbación tumoral	<b>Frecuentes</b> Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas°, carcinoma basocelular°
<b>Trastornos de la sangre y Sistema Linfático</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Trombocitopenia°, neutropenia°, leucopenia°, anemia° <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril°	<b>Muy Frecuentes</b> Trombocitopenia°, neutropenia°, anemia° <b>Frecuentes</b> Neutropenia febril°, leucopenia°
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia <b>Frecuentes</b> Deshidratación°	<b>Frecuentes</b> Deshidratación°, hiponatremia, hipocalcemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Frecuentes</b> Insomnio	

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<b>Frecuentes</b> Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	<b>Frecuentes</b> Neuropatía sensorial periférica, letargo.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	<b>Frecuentes</b> Vértigo	
<b>Trastornos cardíacos</b>		<b>Frecuentes</b> Infarto de miocardio (incluido agudo)°, insuficiencia cardíaca
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b> Hipotensión°	<b>Frecuentes</b> Trombosis venosa profunda°, embolia pulmonar°, hipotensión°
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Disnea	<b>Frecuentes</b> Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Diarrea°, náuseas°, vómitos°, estreñimiento <b>Frecuentes</b> Dolor abdominal	<b>Frecuentes</b> Diarrea°, dolor abdominal°, estreñimiento
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito <b>Frecuentes</b> Sudoración nocturna, sequedad de la piel	<b>Frecuentes</b> Exantemas

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Autorizada  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b> Espasmos musculares, dolor de espalda</p> <p><b>Frecuentes</b> Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular</p>	<p><b>Frecuentes</b> Dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en las extremidades</p>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<p><b>Frecuentes</b> Insuficiencia renal</p>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b> Fatiga, astenia<sup>◇</sup>, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos)</p> <p><b>Frecuentes</b> Escalofríos</p>	<p><b>Frecuentes</b> Pirexia<sup>◇</sup>, astenia<sup>◇</sup>, fatiga</p>

◇ Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto

**Resumen para terapia combinada en linfoma folicular**

**Tabla 5: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) reportadas en los estudios clínicos en pacientes con linfoma folicular tratados con lenalidomida en combinación con rituximab**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferido</b>	<b>Todas las RAM / Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<p><b>Muy Frecuentes</b> Infección de las vías respiratorias altas</p> <p><b>Frecuentes</b> Neumonía<sup>◇</sup>, gripe, bronquitis, sinusitis, infección de las vías</p>	<p><b>Frecuentes</b> Neumonía<sup>◇</sup>, sepsis<sup>◇</sup>, infección pulmonar, bronquitis, gastroenteritis, sinusitis, infección de las vías urinarias, celulitis<sup>◇</sup></p>

Farm. Técnica Padin  
 Directora Técnica  
 Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

	urinarias	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Reacción de exacerbación tumoral <b>Frecuentes</b> Carcinoma epidermoide de piel <sup>0,+</sup>	<b>Frecuentes</b> Carcinoma basocelular <sup>0</sup>
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Neutropenia <sup>0</sup> , anemia <sup>0</sup> , trombocitopenia, leucopenia <sup>**</sup> , linfopenia <sup>***</sup>	<b>Muy Frecuentes</b> Neutropenia <sup>0</sup> <b>Frecuentes</b> Anemia <sup>0</sup> , trombocitopenia, neutropenia febril <sup>0</sup> , pancitopenia, leucopenia <sup>**</sup> , linfopenia <sup>***</sup>
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Disminución del apetito, hipopotasemia <b>Frecuentes</b> Hipofosfatemia, deshidratación <sup>0</sup>	<b>Frecuentes</b> Deshidratación, hipercalcemia <sup>0</sup> , hipopotasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Frecuentes</b> Depresión, Insomnio	
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Cefalea, mareos <b>Frecuentes</b> Neuropatía sensorial periférica, disgeusia	<b>Frecuentes</b> Síncope
<b>Trastornos cardíacos</b>	<b>Poco Frecuentes</b> Arritmia <sup>0</sup>	

Para Verificar Por  
 Dirección Técnica  
 Aprobada  
 Catalysis Argentina S.A.





<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Frecuentes</b> Hipotensión	<b>Frecuentes</b> Embolia pulmonar <sup>o</sup> , hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Disnea <sup>o</sup> , tos <b>Frecuentes</b> Dolor bucofaríngeo, disfonía	<b>Frecuentes</b> Disnea <sup>o</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Dolor abdominal <sup>o</sup> , diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia <b>Frecuentes</b> Dolor abdominal superior, estomatitis, boca seca	<b>Frecuentes</b> Dolor abdominal <sup>o</sup> , diarrea, estreñimiento, estomatitis
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Exantema*, prurito <b>Frecuentes</b> Sequedad de la piel, sudoración nocturna, eritema	<b>Frecuentes</b> Exantema*, prurito
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia <b>Frecuentes</b> Dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical.	<b>Frecuentes</b> Debilidad muscular, dolor cervical
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		<b>Frecuentes</b> Lesión renal aguda <sup>o</sup>

Farm. Verónica Padin  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico <b>Frecuentes</b> Malestar general, escalofríos	<b>Frecuentes</b> Fatiga, astenia
<b>Exploraciones complementarias</b>	<b>Muy Frecuentes</b> Aumento de ALT <b>Frecuentes</b> Pérdida de peso, aumento de la bilirrubina en sangre	

◊ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con linfoma folicular

+ Se aplica únicamente a reacciones adversas graves medicamentosas

\* = Exantema incluye el término preferido de exantema y exantema maculopapular

\*\* = Leucopenia incluye el término preferido de leucopenia y disminución del recuento de leucocitos

\*\*\* = Linfopenia incluye el término preferido de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

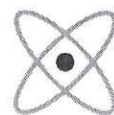
**Resumen de reacciones adversas post comercialización**

**Tabla 6: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) informadas durante el proceso post comercialización en pacientes tratados con lenalidomida**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos/ Término Preferido</b>	<b>Todas las RAM / Frecuencia</b>	<b>RAM de Grado 3-4 / Frecuencia</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	<b>Frecuencia no conocida</b> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	<b>Frecuencia no conocida</b> Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y</b>		<b>Raras</b> Síndrome de lisis tumoral

Farm. Verónica Padín  
 Directora Técnica  
 Apoderada  
 Catalysis Argentina S.A.

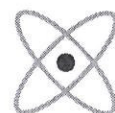
IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



pólipos)		
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	<b>Frecuencia no conocida</b> Hemofilia adquirida	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	<b>Raras</b> Reacción anafiláctica <b>Frecuencia no conocida</b> Rechazo de trasplantes de órganos sólidos	<b>Raras</b> Reacción anafiláctica
<b>Trastornos endócrinos</b>	<b>Frecuentes</b> Hipertiroidismo	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		<b>Frecuencia no conocida</b> Neumonitis intersticial
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		<b>Frecuencia no conocida</b> Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Frecuencia no conocida</b> Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica/colestásica mixta	<b>Frecuencia no conocida</b> Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica
<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>		<b>Poco Frecuentes</b> Angioedema <b>Raras</b> Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Farm. Verónica Padín  
Directora Médica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



		<p><b>Frecuencia no conocida</b></p> <p>Vasculitis leucocitoclástica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.</p>
--	--	--

**SOBREDOSIFICACION:**

No hay experiencia específica en el manejo 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. El limitante de la dosis en estudios realizados fue la toxicidad hematológica.

En caso de sobredosis, se recomienda la atención 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.: (11) 4962-6666 / 2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555.

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

Línea Directa Nacional: 0-800-333-0160

**PRESENTACIÓN:**

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

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

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

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

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

**Seguridad en la manipulación y disposición:** Los medicamentos sin usar deben devolverse al médico.

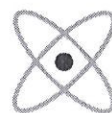
**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura entre 15-30 °C. Protegido de la luz en su envase original.

Farm. Verónica Padín  
Directora Técnica  
Apoderada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT

**KYLEDEX®**  
**Lenalidomida 5, 10, 15 & 25 mg**  
**Cápsula dura**



**CATALYSIS**  
**ARGENTINA**

FOLIO N° 128

**PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 57.746

Elaborado en:

Laboratorio ECZANE PHARMA S.A. Laprida 43, Avellaneda. Buenos Aires.

Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:

[consultas@catalysisargentina.com.ar](mailto:consultas@catalysisargentina.com.ar) - Línea Gratuita: 0-800-777-7468

Línea Farmacovigilancia: (11) 5160 2777

Directora Técnica: Verónica Padin– Farmacéutica

Última revisión del texto: Noviembre 2020

Farm. Verónica Padin  
Directora Técnica  
Aprobada  
Catalysis Argentina S.A.

IF-2020-80011902-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-79838075 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 64 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2020.12.10 09:21:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.12.10 09:21:54 -03:00