



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-51495197-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-51495197-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente con su nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada ZALOB / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; aprobado por Certificado N° 56.989.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ZALOB / LENALIDOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, LENALIDOMIDA 5 mg – 10 mg – 15 mg – 25 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 5 mg IF-2023-114051326-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 5 mg IF-2023-114050751-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 10 mg IF-2023-114051228-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 10 mg IF-2023-114050625-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 15 mg IF-2023-114050981-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 15 mg IF-2023-114050409-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 25 mg IF-2023-114050872-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 25 mg IF-2023-114050242-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-114051575-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-114051437-APN-DERM#ANMAT; con la actualización de las indicaciones como se detallan a continuación: Mieloma múltiple: Zalob en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. Zalob en terapia combinada con Dexametasona, o Bortezomib y Dexametasona, o Melfalán y Prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante. Zalob en combinación con Dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Síndromes mielodisplásicos: Zalob en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. Linfoma de células del manto: Zalob en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario. Linfoma folicular: Zalob 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).

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.989, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-51495197-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.24 19:52:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.24 19:52:40 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL PARA LA SALUD

Industria Argentina

ZALOB 5-10-15-25

LENALIDOMIDA 5, 10, 15, 25 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICION

ZALOB 5

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 147mg, Celulosa microcristalina 40 mg,
Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 2 mg

ZALOB 10

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 294 mg, Celulosa microcristalina 80 mg,
Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 4 mg

ZALOB 15

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 289 mg, Celulosa microcristalina 80 mg,
Croscarmelosa sódica 12, Estearato de magnesio 4 mg

ZALOB 25

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 200 mg, Celulosa microcristalina 159 mg, Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 4 mg

PRECAUCIÓN: EN TODAS LAS PACIENTES DEBEN CUMPLIRSE LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO A MENOS QUE EXISTA EVIDENCIA FIABLE DE QUE LA PACIENTE NO TIENE LA CAPACIDAD DE GESTACIÓN.

SOLO ESTA DISPONIBLE BAJO UN PROGRAMA DE DISTRIBUCIÓN ESPECIAL. SOLO LOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS REGISTRADOS DENTRO DEL PROGRAMA PUEDEN PRESCRIBIR Y DISPENSAR ESE PRODUCTO A LOS PACIENTES QUE SATISFAGAN LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO.

ACCION TERAPEUTICA

Inmunomodulador. Código ATC: L04AX04

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Mieloma múltiple

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

Zalob en terapia combinada con Dexametasona, o Bortezomib y Dexametasona, o Melfalán y Prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

Zalob en combinación con Dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Síndromes mielodisplásicos

Zalob en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de

deleción 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

Linfoma de células del manto

Zalob en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

Linfoma folicular

Zalob 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).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En 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. 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 SMD con deleción (5q), Lenalidomida muestra inhibir de forma selectiva el 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 citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α y IL-6) por los monocitos.

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

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

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

Distribución

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

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

Biotransformación y eliminación

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que Lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de Lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto 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 un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos noveles (OCTN) OCTN1 y OCTN2.

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

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

El metabolismo de Lenalidomida es escaso ya que el 82 % de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-

lenalidomida representan el 4,59 % y el 1,83 % de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de Lenalidomida supera la tasa de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30 % del medicamento del organismo. En la sección 4.2 se describen los ajustes de la dosis recomendados en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Otros factores intrínsecos

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Lenalidomida puede causar toxicidad aguda; en roedores las dosis letales mínimas por vía oral fueron >2000 mg/kg/día. La administración oral repetida de 75, 150 y 300 mg/kg/día a ratas durante 26 semanas produjo un aumento, reversible y relacionado con el tratamiento, en la mineralización de la pelvis renal para las tres dosis, sobre todo en las hembras. La concentración máxima

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

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

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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

Para todas las indicaciones descritas a continuación:

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

Posología

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (MMND)

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

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

Dosis recomendada

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

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

	Lenalidomida ^a	Dexametasona ^a
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

^a Se puede reducir la dosis de cada medicamento de forma independiente

*Solo para cápsulas de 2,5 mg

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir la administración con Lenalidomida durante el resto del ciclo ^a
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reducir un nivel de dosis al reanudar la administración en el siguiente ciclo

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

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)-neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ 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 $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a 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 la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante

Tratamiento inicial: Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona

No se debe iniciar el tratamiento con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$.

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg una vez al día por vía oral en los días 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. Para obtener más información sobre la dosis, la pauta y los ajustes de la dosis de los medicamentos administrados con Lenalidomida, ver el prospecto del Producto correspondiente.

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

Tratamiento continuado: Lenalidomida en combinación con Dexametasona hasta la progresión de la enfermedad

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

- *Etapas de reducción de la dosis*

	<i>Lenalidomida^a</i>
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*

^a La reducción de la dosis de todos los medicamentos se puede realizar de forma independiente.

*Solo para cápsulas de 2,5 mg

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al Nivel de dosis - 1, una vez al día
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/l$	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 ^a
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/l$ y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al Nivel de dosis -1, una vez al día
Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a 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) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida

- Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona seguido de mantenimiento con Lenalidomida en pacientes que no son candidatos para un trasplante

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

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de Lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de Melfalán por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con 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 ^a	0,18 mg/Kg	2 mg/Kg
Nivel de dosis-1	7,5 mg	0,14 mg/Kg	1 mg/Kg
Nivel de dosis-2	5 mg	0,10 mg/Kg	0,5 mg/Kg
Nivel de dosis-3	2,5 mg*	No aplica	0,25 mg/Kg

^a Si la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida

*Solo para cápsulas de 2,5 mg

- *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<25 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida

Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida y Melfalan al Nivel de dosis - 1
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis-2-3) una vez al día

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)-neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Primero disminuyen a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ 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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

a 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) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida

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

El mantenimiento con Lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el ASCT en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

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

• **Etapas de reducción de la dosis**

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) ^a
Nivel de dosis-1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis-2	5 mg (días 1-21 cada 23 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)	

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

• **Trombocitopenia**

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al Nivel de dosis - 1
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	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 ^a
Primero disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al Nivel de dosis -1, una vez al día

Con cada disminución posterior a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a 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) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

El tratamiento con Lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,0 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$ o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es $<30 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

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

	<i>Lenalidomida</i>
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis-1	15 mg
Nivel de dosis-2	10 mg
Nivel de dosis-3	5 mg

• *Trombocitopenia*

Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a $<30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida

Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al Nivel de dosis - 1
Con cada disminución posterior por debajo de $30 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2 -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 ^a
Primero disminuyen a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ 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 $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1-2-3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día

^a 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) y mantener el nivel de dosis de Lenalidomida.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

El tratamiento con Lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $< 0,5 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 25 \times 10^9/l$.

Dosis recomendada

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

• *Etapas de reducción de la dosis*

	<i>Lenalidomida</i>
Dosis inicial	10 mg una vez al día los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis-1	5 mg una vez al día los días del 1 al 28, cada 28 días
Nivel de dosis-2	2,5 mg una vez al día los días del 1 al 28, cada 28 días*
Nivel de dosis-3	2,5 mg cada 2 días los días del 1 al 28, cada 28 días*

*Solo para la cápsula de 2,5 mg

• *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 en al menos 2 ocasiones durante ≥ 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1-2-3)

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)-neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada
Disminuyen a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelven 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 -3)

Suspensión de Lenalidomida

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en los 4 meses siguientes al inicio del tratamiento, demostrada con al menos una disminución del 50 % en las necesidades transfusionales o, si no se

transfunden, un aumento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina, deben suspender el tratamiento con Lenalidomida.

Linfoma de células del manto (LCM)

Dosis recomendada

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

• *Etapas de reducción de la dosis*

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

* Solo para la cápsula de 2,5 mg

• *Trombocitopenia*

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

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)-neutropenia*

Quando el RAN	Pauta recomendada
Disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ durante al	Interrumpir el tratamiento con

menos 7 días o disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ C$) o disminuye a $<0,5 \times 10^9/l$	Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis-1)
Con 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 disminuye a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida
Vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2-3-4-5). No administrar el tratamiento por debajo del Nivel de dosis-5

Linfoma folicular (LF)

El tratamiento con Lenalidomida no debe iniciarse si el RAN es $<1 \times 10^9/l$, y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/l$ 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, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta un máximo de 12 ciclos de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Rituximab es de 375 mg/m^2 por vía intravenosa (i.v.) cada semana del ciclo 1 (días 1, 8, 15 y 22) y el día 1 de cada ciclo de 28 días durante los ciclos 2 hasta el 5.

• *Etapas de reducción de la dosis*

	<i>Lenalidomida</i>
Dosis inicial	20 mg una vez al día los días del 1 al 21, cada 28 días
Nivel de dosis-1	15 mg una vez al día los días del 1 al 21, cada 28 días

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

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

• *Trombocitopenia*

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

• *Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)-neutropenia*

Cuando el RAN	Pauta recomendada ^a
Disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o disminuyen a $<1 \times 10^9/l$ con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^\circ\text{C}$) o disminuye a $<0,5 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.
Vuelve a $\geq 1 \times 10^9/l$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis-1)
Con cada disminución posterior por debajo de $<1 \times 10^9/l$ durante al menos 7 días o una disminución a $<1 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento con Lenalidomida y realizar un hemograma completo al menos cada 7 días.

con fiebre asociada (temperatura corporal $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) o una disminución a $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$	
Vuelve a $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$	Reanudar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2-3). No administrar el tratamiento por debajo del Nivel de dosis-3

^a 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 folicular (LF)

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

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

La hospitalización del paciente dependerá del criterio del médico.

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

SLT remita al Grado 0, reiniciar el tratamiento con Lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo a criterio del médico.

- *Reacción de exacerbación tumoral (RET)*

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

Todas las indicaciones

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

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

Poblaciones especiales

- Población pediátrica

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

- Población de edad avanzada

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

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

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

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

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

No se propone ningún ajuste de la dosis en los pacientes mayores de 75 años tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona.

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico de 75 años y mayores tratados con Lenalidomida, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción del tratamiento. El tratamiento combinado con Lenalidomida se toleró peor en los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico mayores de 75 años que en la población más joven. Estos pacientes presentaron una mayor tasa de interrupción por motivos de intolerancia (efectos adversos de Grado 3 o 4 y efectos adversos graves), en comparación con los pacientes <75 años.

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

El porcentaje de pacientes con mieloma múltiple de 65 años o mayores no fue significativamente diferente entre los grupos de Lenalidomida/Dexametasona y

placebo/Dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad.

Síndromes mielodisplásicos

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

Linfoma de células del manto

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

Linfoma folicular

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

- **Pacientes con insuficiencia renal**

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

En pacientes con insuficiencia renal leve y mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, linfoma de células del manto o linfoma folicular no es necesario realizar ajustes de la dosis.

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

No hay experiencia en ensayos clínicos de fase 3 con IRT (CLcr <30 ml/min, que requiere diálisis).

Mieloma múltiple

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada 30 ≤ CLcr < 50 ml/min	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave CLcr < 30 ml/min sin diálisis	7,5 mg una vez al día* 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal CLcr < 30 ml/min con diálisis	5 mg, una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

* Solo para la cápsula de 7,5 mg.

Síndromes mielodisplásicos

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal moderada 30 ≤ CLcr < 50 ml/min	Dosis inicial 5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos en 28 días)
	Nivel de dosis-1*: 2,5 mg/día* (días 1 a 28 de ciclos repetidos en 28 días)
	Nivel de dosis-2*: 2,5 mg/día (días 1 a 28 de ciclos repetidos en 28 días)
Insuficiencia renal grave CLcr < 30 ml/min sin diálisis	Dosis inicial* 2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos en 28 días)
	Nivel de dosis-1*: 2,5 mg una vez cada 2 días (días 1 a 28 de ciclos repetidos en 28 días)
	Nivel de dosis-2*: 2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos en 28 días)
Insuficiencia renal terminal CLcr < 30 ml/min con diálisis	Dosis inicial* 2,5 mg una vez al día (días 1 a 21 de ciclos repetidos en 28 días)
	Nivel de dosis-1*: 2,5 mg una vez cada 2 días (días 1 a 28 de ciclos repetidos en 28 días)
	Nivel de dosis-2*: 2,5 mg dos veces a la semana (días 1 a 28 de ciclos repetidos en 28 días)

*Solo para cápsulas de 2,5 mg

* Etapas de reducción de la dosis recomendadas durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento para controlar la neutropenia o trombocitopenia de Grado 3 o 4, u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida, tal como se ha descrito anteriormente.

Linfoma de células de manto

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada 30 ≤ CLcr < 50 ml/min	10 mg una vez al día ¹
Insuficiencia renal grave CLcr < 30 ml/min sin diálisis	7,5 mg una vez al día* 15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal CLcr < 30 ml/min con diálisis	5 mg, una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

*Solo para la cápsula de 7,5 mg.

Linfoma folicular

Función renal (CLcr)	Ajustes de la dosis (días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días)
Insuficiencia renal moderada 30 ≤ CLcr < 50 ml/min	10 mg una vez al día ^{1,2}
Insuficiencia renal grave CLcr < 30 ml/min sin diálisis	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal terminal CLcr < 30 ml/min con diálisis	5 mg, una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

¹ La dosis puede aumentarse a 15 mg una vez al día después de 2 ciclos si el paciente tolera el tratamiento.

² 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 o 4, u otra toxicidad de Grado 3 o 4 que se considere relacionada con Lenalidomida, no reducir la dosis por debajo de 5 mg en días alternos o 2,5 mg una vez al día.

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, de la forma descrita anteriormente.

- Pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Vía oral.

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

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

CONTRAINDICACIONES

- Mujeres embarazadas.
- Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Intolerancia a la lactosa: Las cápsulas de Lenalidomida contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa/galactosa no deben tomar este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cuando se administre Lenalidomida en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la información del producto correspondiente antes de iniciar el tratamiento.

ADVERTENCIA SOBRE EL EMBARAZO

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con Talidomida cuya acción teratógena en humanos es bien conocida y que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con Talidomida por lo que:

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

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

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

- Edad \geq 50 años y con amenorrea natural durante \geq 1 año*.
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

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

Asesoramiento:

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

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

En el caso de pacientes varones que toman Lenalidomida, no se dispone de datos clínicos sobre la presencia de Lenalidomida en el semen humano. Los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:

- Comprender el riesgo teratógeno esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.
- Comprender la necesidad del uso de preservativos si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.

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

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

Anticoncepción:

Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente.

Si la paciente no utiliza un método anticonceptivo eficaz, debe ser derivada a un profesional sanitario debidamente capacitado con objeto de que reciba asesoramiento para empezar a utilizar métodos anticonceptivos.

Los siguientes métodos pueden considerarse ejemplos de métodos anticonceptivos adecuados:

- Implante.
- Sistema de liberación intrauterino de Levonorgestrel.
- Sistemas "depot" de liberación de Acetato de Medroxiprogesterona.
- Ligadura de trompas.
- Relaciones sexuales sólo con varones vasectomizados; la eficacia de la vasectomía debe confirmarse mediante dos análisis de semen negativos.
- Comprimidos de progesterona, inhibidoras de la ovulación (Desogestrel).

Debido al riesgo aumentado de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma múltiple que toman Lenalidomida y Dexametasona, no se recomienda el uso concomitante de anticonceptivos orales combinados.

Si una paciente está tomando anticonceptivos orales combinados, deberá cambiar a uno de los métodos anticonceptivos eficaces enumerados anteriormente. El riesgo aumentado de tromboembolismo venoso se mantiene durante un periodo de 4 a 6 semanas después de suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados. La eficacia de los anticonceptivos esteroideos puede verse reducida durante el tratamiento concomitante con Dexametasona. Los implantes y los sistemas de liberación intrauterinos de Levonorgestrel se asocian con un mayor riesgo de infección en el momento de la colocación y con hemorragia vaginal irregular. En especial en las pacientes con neutropenia debe considerarse el uso profiláctico de antibióticos. En general, los dispositivos intrauterinos de liberación de cobre no están recomendados, debido al potencial riesgo de infección en el momento de su colocación y a la pérdida de sangre menstrual, que pueden suponer un peligro para las pacientes con neutropenia o trombocitopenia.

Pruebas de embarazo:

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

Antes de iniciar el tratamiento:

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

Seguimiento y finalización del tratamiento:

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

Varones:

Se desconoce si Lenalidomida está presente en el semen. Por lo tanto, todos los pacientes varones deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.

Precauciones adicionales:

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

Material informativo, prescripción y restricciones de dispensación

Con objeto de ayudar a los pacientes a evitar la exposición fetal a Lenalidomida, el titular de la autorización de comercialización distribuirá material informativo a los profesionales sanitarios, destinado a reforzar las advertencias acerca de la teratogenicidad esperada de Lenalidomida, y a proporcionar asesoramiento sobre anticoncepción antes de iniciar el tratamiento y sobre la necesidad de realizar pruebas de embarazo.

El médico prescriptor debe informar a los pacientes, varones y mujeres, sobre el riesgo teratógeno y las estrictas medidas de prevención del embarazo.

La dispensación de Lenalidomida a mujeres con capacidad de gestación debe tener lugar en los 7 días siguientes a la prescripción y después de obtener un resultado negativo supervisado por un médico en las pruebas de embarazo. Las prescripciones a mujeres con capacidad de gestación pueden tener una duración máxima de tratamiento de 4 semanas, de acuerdo con las pautas

posológicas de las indicaciones aprobadas y las prescripciones para el resto de pacientes pueden tener una duración máxima de tratamiento de 12 semanas.

Otras advertencias y precauciones especiales de empleo

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben Lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con dexametasona.

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

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales

En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo tromboembólico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona, deben emplearse con precaución los estimulantes eritropoyéticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de 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 tromboembólico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración meticulosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente.

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

Hipertensión pulmonar

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

Neutropenia y trombocitopenia:

Las principales toxicidades limitantes de la dosis de Lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con Lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias.

En pacientes con linfoma de células del manto, se deben realizar controles cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 y, luego, al inicio de cada ciclo.

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 hemorragia.

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

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

En general, se observó neutropenia de Grado 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo

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, podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis.

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 con mayor frecuencia en los grupos de mantenimiento con Lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo. Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas 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 no son candidatos para 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 (RVd) en comparación con el grupo de Lenalidomida y Dexametasona (Rd)

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 con mayor frecuencia en el grupo de RVd en comparación con el grupo comparador de (Rd).

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; podría ser necesario interrumpir el tratamiento y/o reducir la dosis

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor frecuencia que en el grupo comparador. Los episodios de neutropenia febril de Grado 4 fueron similares a los del grupo comparador. Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 en menor frecuencia que en el grupo comparador.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona

Se asocia con una mayor incidencia de neutropenia de Grado 4 y se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4.

Se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de Grado 3

- 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, se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4 y se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de Grado 3 y 4 en comparación con grupos tratados con placebo + Dexametasona.

- Síndromes mielodisplásicos

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 Grado 3 y 4, en comparación con los pacientes del grupo de control.

- Linfoma folicular

La combinación de Lenalidomida y Rituximab en pacientes con linfoma folicular está asociada con una mayor incidencia de neutropenia de Grado 3 o 4 en comparación con los pacientes del grupo placebo/Rituximab. La neutropenia febril y la trombocitopenia de Grado 3 o 4 se observaron con mayor frecuencia en el grupo 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 relacionada estructuralmente con la Talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave.

No se observó un aumento de neuropatía periférica con Lenalidomida en combinación con Dexametasona o Melfalán y Prednisona o Lenalidomida en monoterapia o con el uso prolongado de Lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

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

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 notificado casos, incluyendo casos mortales, de SLT y Reacción de

Exacerbación Tumoral (RET). 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.

- 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, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) alto en el momento del diagnóstico o una enfermedad voluminosa (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET.

La reacción de exacerbación tumoral puede imitar la progresión de la enfermedad (PE). Los pacientes que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, 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 clínica cuidadosa del paciente.

- Linfoma folicular

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar una RET. La exacerbación tumoral puede imitar la PE. Los pacientes que presentaron RET de Grado 1 y 2 fueron tratados con corticoesteroides, 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 clínica cuidadosa del paciente.

Se recomienda monitorizar y evaluar estrechamente para detectar un SLT. Los pacientes deben estar bien hidratados y recibir profilaxis para el SLT; se debe realizar en los pacientes, además, un perfil bioquímico cada semana durante el primer ciclo o 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

En algunos estudios hubo, en general, un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana.

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥ 3 cm.

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

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 signos y síntomas 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 ampollosa, o si se sospecha de SSJ, NET o 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 ha descrito en la literatura que es posible que se produzca una reacción cruzada entre Lenalidomida y Talidomida. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir Lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) en pacientes con mieloma previamente tratado que recibieron Lenalidomida/Dexametasona (3,98 por 100 años-persona) en comparación con los grupos de control (1,38 por 100 años-persona). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos.

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

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

En los pacientes que recibieron Lenalidomida en combinación con Dexametasona hasta la progresión o durante un periodo de 18 meses, la tasa de incidencia de SNMP hematológicas (0,16 por 100 años-persona) no aumentó en comparación con Talidomida en combinación con Melfalán y Prednisona (0,79 por 100 años-persona).

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

En los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que recibieron Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona, la tasa de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias hematológicas fue de 0,00-0,16 por 100 años-persona y la tasa de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias de tumores sólidos fue de 0,21-1,04 por 100 años-persona.

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 este riesgo, debe tenerse en cuenta a la hora de considerar y utilizar Lenalidomida en este contexto.

La tasa de incidencia de neoplasias hematológicas, en especial LMA, SMD y neoplasias malignas de células B (incluido linfoma de Hodgkin) fue de 1,31 por 100 años-persona para los grupos de Lenalidomida y de 0,58 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,02 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a Lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a Lenalidomida después de un ASCT). La tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos fue de 1,36 por 100 años-persona para los grupos de Lenalidomida y de 1,05 por 100 años-persona para los grupos de placebo (1,26 por 100 años-persona para los pacientes expuestos a Lenalidomida después de un ASCT y 0,60 por 100 años-persona para los pacientes no expuestos a Lenalidomida después de un ASCT).

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

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

- Cariotipo

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

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

- Estado de TP53

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

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

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

Segundas neoplasias malignas primarias en el linfoma folicular

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

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

Los médicos deben supervisar a los pacientes para detectar la aparición de SNMP. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio potencial de Lenalidomida

como el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida.

Trastornos hepáticos

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

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

Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina Lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados con insuficiencia hepática.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con Lenalidomida en combinación con Dexametasona que con MPT en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con Lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de Grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al

primer signo de infección (p. ej., tos, fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Reactivación viral

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 Lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar Lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBc positivo pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos mortales, con Lenalidomida. La LMP se notificó entre varios meses y varios años después de empezar el tratamiento con Lenalidomida. En general, los casos se han notificado en pacientes que recibían Dexametasona concomitante o que habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los médicos deben supervisar a los pacientes a intervalos regulares y deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes

con síntomas neurológicos nuevos o que hayan empeorado y con signos o síntomas cognitivos o conductuales. Además, se debe indicar a los pacientes que informen a su pareja o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden notar síntomas de los que el propio el paciente no sea consciente.

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

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

Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

Cataratas

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

Insuficiencia renal:

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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Anticonceptivos orales

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

Warfarina

La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de Warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Lenalidomida.

Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con Dexametasona). Dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre Warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de Warfarina durante el tratamiento.

Digoxina

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

Estatinas

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

Dexametasona

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de Dexametasona (40 mg una vez al día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dosis múltiples de Lenalidomida (25 mg una vez al día).

Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)

In vitro, Lenalidomida es un sustrato de la Gp-P, pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P Quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P Temsirolimus (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Lenalidomida (25 mg). La administración concomitante de Lenalidomida no altera la farmacocinética de Temsirolimus.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido al potencial teratógico, se debe prescribir Lenalidomida bajo un Programa de Prevención del Embarazo (ver Advertencias) 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 especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana tras finalizar 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 teratogena conocida 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. Por lo tanto, se espera un efecto teratogeno de Lenalidomida y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas con dosis de Lenalidomida de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 a 500 veces las dosis humanas de 25

mg y 10 mg, respectivamente, en base al área de superficie corporal), no se observaron efectos adversos en la fertilidad ni tampoco toxicidad parental.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron:

- Neumonía (10,6 %; término combinado) en un estudio publicado
- Infección pulmonar (9,4 % [9,4 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en otro estudio publicado.

Otras reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (60,8 %), bronquitis (47,4 %), diarrea (38,9 %), nasofaringitis (34,8 %), espasmos musculares (33,4 %), leucopenia (31,7 %), astenia (29,7 %), tos (27,3 %), trombocitopenia (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) y pirexia (20,5 %).

En otro estudio publicado, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9%] tras el inicio del tratamiento) de mantenimiento]), trombocitopenia (72,3 % [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), exantema (31,7 % [25,0 %]), infección de las vías respiratorias altas (26,8 % [26,8 %]), fatiga (22,8 % [17,9 %]), leucopenia (22,8 % [18,8 %]) y anemia (21,0 % [13,8 %]).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante que reciben Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona

En un estudio publicado, las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Lenalidomida en combinación con Bortezomib por vía intravenosa y Dexametasona que con Lenalidomida en combinación con Dexametasona fueron:

- Hipotensión (6,5 %), infección pulmonar (5,7 %) y deshidratación (5,0 %).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona que con Lenalidomida en combinación con Dexametasona fueron: fatiga (73,7 %), neuropatía periférica (71,8 %), trombocitopenia (57,6 %), estreñimiento (56,1 %) e hipocalcemia (50,0 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Lenalidomida en combinación con dosis bajas de Dexametasona fueron:

- Neumonía (9,8 %);
- Insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %).

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

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con Melfalán, Prednisona y Lenalidomida seguido de mantenimiento con Lenalidomida o con Melfalán, Prednisona y Lenalidomida seguido de placebo que con Melfalán, Prednisona y placebo seguido de placebo fueron:

- Neutropenia febril (6,0 %);
- Anemia (5,3 %).

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

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos fase 3, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de Lenalidomida /Dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/Dexametasona.

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

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

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

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase 2 y de un estudio de fase 3. En la fase 2, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con Lenalidomida. En el estudio de fase 3, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de Lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de Lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con Lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de Grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de Grado 3 o 4

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de Lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase 3 fueron: neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), estreñimiento (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto se basa en los datos de 254 pacientes procedentes de un estudio publicado de fase 2, aleatorizado y controlado

Además, se han incluido en la Tabla 3 las reacciones adversas al medicamento de otro estudio de soporte

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio publicado (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron:

- Neutropenia (3,6 %);
- Embolia pulmonar (3,6 %);
- Diarrea (3,6 %).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron: neutropenia (50,9 %), anemia (28,7 %), diarrea (22,8 %), fatiga (21,0 %), estreñimiento (17,4 %), pirexia (16,8 %) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2 %).

En uno de los estudios hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana, 16/81

(20 %) muertes tempranas en el grupo de Lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %).

Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de Lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de Lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %).

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥ 3 cm.

Linfoma folicular

El perfil de seguridad global de Lenalidomida en combinación con Rituximab en pacientes con linfoma folicular previamente tratado se basa en los datos de 294 pacientes procedentes de un estudio publicado de fase 3, aleatorizado y controlado. Además, se han incluido en la Tabla 5 las reacciones adversas al medicamento de un estudio soporte.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el grupo de Lenalidomida/Rituximab en comparación con el grupo de placebo/Rituximab fueron:

- Neutropenia febril (2,7 %)
- Embolia pulmonar (2,7 %)
- Neumonía (2,7 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en el grupo de Lenalidomida/Rituximab en comparación con el grupo de placebo/Rituximab, fueron: neutropenia (58,2 %), diarrea (30,8 %), leucopenia (28,8 %), estreñimiento (21,9 %), tos (21,9 %) y fatiga (21,9 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden

decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla resumen para monoterapia en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes que se habían sometido a un ASCT y que recibieron tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían Lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos de placebo en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

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

Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía\diamond^a, infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis\diamond, gripe\diamond, gastroenteritis\diamond, sinusitis, nasofaringitis, rinitis</p> <p>Frecuentes Infección\diamond, infección del tracto urinario\diamond,*, infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar\diamond</p>	<p>Muy frecuentes Neumonía\diamond^a, infección neutropénica</p> <p>Frecuentes Sepsis\diamond,^b, bacteriemia, infección pulmonar\diamond, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis\diamond, gripe\diamond, gastroenteritis\diamond, herpes zóster\diamond, infección\diamond</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<p>Frecuentes Síndrome mielodisplásico\diamond,*</p>	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] , linfopenia	Muy frecuentes Neutropenia ^{^,◇} , neutropenia febril ^{^,◇} , trombocitopenia ^{^,◇} , anemia, leucopenia [◇] , linfopenia Frecuentes Pancitopenia [◇]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia	Frecuentes Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Parestesia Frecuentes Neuropatía periférica ^c	Frecuentes Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes Embolia pulmonar ^{◇,*}	Frecuentes Trombosis venosa profunda ^{^,◇,d}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Tos Frecuentes Disnea [◇] , rinorrea	Frecuentes Disnea [◇]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas Frecuentes Vómitos, dolor abdominal superior	Frecuentes Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantema, sequedad de la piel	Frecuentes Exantema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares Frecuentes Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia, pirexia	Frecuentes Fatiga, astenia
<p>◇ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT</p> <p>* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos</p> <p>^ Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas</p> <p>a El término combinado del efecto adverso "Neumonía" incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>, neumonía, neumonía por <i>klebsiella</i>, neumonía por <i>legionella</i>, neumonía por micoplasma, neumonía por</p>		

neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

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

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

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

Tabla resumen para terapia combinada en MM

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

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona, con Dexametasona o con Melfalán y Prednisona

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<p>Muy frecuentes Neumonía$\diamond\diamond$, infección de las vías respiratorias altas\diamond, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)\diamond, nasofaringitis, faringitis, bronquitis\diamond, rinitis</p> <p>Frecuentes Sepsis$\diamond, \diamond\diamond$, infección pulmonar$\diamond\diamond$, infección de las vías urinarias$\diamond\diamond$, sinusitis\diamond</p>	<p>Frecuentes Neumonía$\diamond, \diamond\diamond$, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)\diamond, celulitis\diamond, sepsis$\diamond, \diamond\diamond$, infección pulmonar$\diamond\diamond$, bronquitis$\diamond$, infección de las vías respiratorias$\diamond\diamond$, infección de las vías urinarias$\diamond\diamond$, enterocolitis infecciosa</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<p>Poco frecuentes Carcinoma basocelular\wedge, \diamond Carcinoma epidermoide de piel$\wedge, \diamond, *$</p>	<p>Frecuentes Leucemia mieloide aguda\diamond, síndrome mielodisplásico\diamond, carcinoma epidermoide de piel$\wedge, \diamond, **$</p>

		Poco frecuentes Leucemia aguda de células T \diamond , carcinoma basocelular $^{\wedge}$, \diamond , síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia $^{\wedge}$, \diamond , $\diamond\diamond$, trombocitopenia $^{\wedge}$, \diamond , $\diamond\diamond$, anemia \diamond , trastorno hemorrágico $^{\wedge}$, leucopenias, linfopenia Frecuentes Neutropenia febril $^{\wedge}$, \diamond , pancitopenia \diamond Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy frecuentes Neutropenia $^{\wedge}$, \diamond , $\diamond\diamond$, trombocitopenia $^{\wedge}$, \diamond , $\diamond\diamond$, anemia \diamond , leucopenias, linfopenia Frecuentes Neutropenia febril $^{\wedge}$, \diamond , pancitopenia \diamond , anemia hemolítica Poco frecuentes Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad $^{\wedge}$	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Hipopotasemia \diamond , $\diamond\diamond$, hiperglucemia, hipoglucemia, hipocalcemia \diamond , hipoonatremia \diamond , deshidratación $\diamond\diamond$, disminución del apetito $\diamond\diamond$, pérdida de peso Frecuentes Hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercalcemia+	Frecuentes Hipopotasemia \diamond , $\diamond\diamond$, hiperglucemia, hipocalcemia \diamond , diabetes mellitus \diamond , hipofosfatemia, hipoonatremia \diamond , hiperuricemia, gota, deshidratación $\diamond\diamond$, disminución del apetito $\diamond\diamond$, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Depresión, insomnio Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Neuropatías periféricas $\diamond\diamond$, parestesia, mareos $\diamond\diamond$, temblor, disgeusia, cefalea Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio, síncope $\diamond\diamond$, neuralgia, disestesia	Muy frecuentes Neuropatías periféricas $\diamond\diamond$ Frecuentes Accidente cerebrovascular \diamond , mareos $\diamond\diamond$, síncope $\diamond\diamond$, neuralgia Poco frecuentes Hemorragia intracraneal $^{\wedge}$, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes Cataratas, visión borrosa	Frecuentes Cataratas

	Frecuentes Disminución de la agudeza visual	Poco frecuentes Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	Frecuentes Fibrilación auricular◊,◊◊, bradicardia Poco frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	Frecuentes Infarto de miocardio (incluido agudo)^,◊, fibrilación auricular◊,◊◊, insuficiencia cardíaca congestiva◊, taquicardia, insuficiencia cardíaca◊,◊◊, isquemia de miocardio◊
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^,◊,◊◊, hipotensión◊◊ Frecuentes Hipertensión, equimosis^	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos^, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^,◊,◊◊ Frecuentes Vasculitis, hipotensión◊◊, hipertensión Poco frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea◊,◊◊, epistaxis^, tos Frecuentes Disfonía	Frecuentes Distrés respiratorio◊, disnea◊,◊◊, dolor pleurítico◊◊, hipoxia◊◊
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◊,◊◊, estreñimiento◊, dolor abdominal◊◊, náuseas, vómitos◊◊, dispepsia, sequedad de boca, estomatitis Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival)^, ◊◊, disfagia Poco frecuentes Colitis, tiifitis	Frecuentes Hemorragia gastrointestinal^,◊,◊◊, obstrucción del intestino delgado◊◊, diarrea◊◊, estreñimiento◊, dolor abdominal◊◊, náuseas, vómitos◊◊
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes Aumento de la alanina	Frecuentes Colestasis◊, hepatotoxicidad,

	<p>aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa</p> <p>Frecuentes</p> <p>Daño hepatocelular◊◊, pruebas anormales de la función hepática◊, hiperbilirrubinemia</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Fallo hepático^</p>	<p>daño hepatocelular◊◊, aumento de la alanina aminotransferasa, pruebas anormales de la función hepática◊</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Fallo hepático^</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Muy frecuentes</p> <p>Exantemas◊◊, prurito</p> <p>Frecuentes</p> <p>Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos◊◊, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	<p>Frecuentes</p> <p>Exantemas◊◊</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos◊◊</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p>Muy frecuentes</p> <p>Debilidad muscular◊◊, espasmos musculares, dolor óseo◊, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda◊,◊◊), dolor en las extremidades, mialgia, artralgia◊</p> <p>Frecuentes</p> <p>Inflamación de las articulaciones</p>	<p>Frecuentes</p> <p>Debilidad muscular◊◊, dolor óseo◊, dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (incluido dolor de espalda◊,◊◊)</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Inflamación de las articulaciones</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Muy frecuentes</p> <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)◊,◊◊</p> <p>Frecuentes</p> <p>Hematuria^, retención urinaria, incontinencia urinaria</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Síndrome de Fanconi adquirido</p>	<p>Poco frecuentes</p> <p>Necrosis tubular renal</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p>Frecuentes</p> <p>Disfunción eréctil</p>	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga◊,◊◊, edema (incluido edema periférico), pirexia◊,◊◊, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) Frecuentes Dolor torácico◊,◊◊, letargia	Muy frecuentes Fatiga◊,◊◊ Frecuentes Edema periférico, pirexia◊,◊◊, astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Frecuentes Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes Caídas, contusión [^]	
<p>◊◊Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que habían recibido Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona.</p> <p>[^]Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.</p> <p>◊Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona, o con Melfalán y Prednisona.</p> <p>+ Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.</p> <p>*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.</p> <p>** 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.</p>		

Tabla resumen para monoterapia

Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia.

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

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)∅	Muy Frecuentes Neumonía∅ Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)∅, bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia [^] ,∅, neutropenia [^] ,∅, leucopenia	Muy frecuentes Trombocitopenia [^] ,∅, neutropenia [^] ,∅, leucopenia Frecuentes Neutropenia febril [^] ,∅
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Frecuentes Hiperglucemia∅, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Frecuentes Alteración del estado de ánimo∅,~
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareos, cefalea Frecuentes Parestesia	
Trastornos cardíacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo [^] ,∅, fibrilación auricular∅, insuficiencia cardíaca∅
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, hematoma	Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] ,∅
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Epistaxis [^]	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea∅, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento Frecuentes Sequedad de boca, dispepsia	Frecuentes Diarrea∅, náuseas, dolor dental

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, sequedad de la piel, prurito	Frecuentes Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda \diamond y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	Frecuentes Dolor de espalda \diamond
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal \diamond
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, edema periférico, síndrome pseudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	Frecuentes Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Frecuentes Caídas
<p>^Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.</p> <p>\diamondEfectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.</p> <p>~La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase 3 de síndromes mielodisplásicos; no se notificó como un efecto adverso de Grado 3 o 4. Algoritmo aplicado para la inclusión en el prospecto. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase 3 se incluyen en el prospecto. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase 2 y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase 2 era mayor que en el estudio de fase 3, el efecto se incluyó en el prospecto con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase 2.</p> <p># Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de fase 3 de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre Lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos) <ul style="list-style-type: none"> o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con Lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre Lenalidomida y placebo. o Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre Lenalidomida y placebo. o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre Lenalidomida y placebo. • Estudio de fase 2 de síndromes mielodisplásicos <ul style="list-style-type: none"> o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con 		

Lenalidomida.

o Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida.

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con Lenalidomida

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

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluida infecciones oportunistas)∅, nasofaringitis, neumonía∅ Frecuentes Sinusitis	Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)∅, neumonía∅
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas [^] ,∅, carcinoma basocelular [^] ,∅
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] ,∅, leucopenia∅, anemia∅ Frecuentes Neutropenia febril [^] ,∅	Muy frecuentes Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] ,∅, anemia∅ Frecuentes Neutropenia febril [^] ,∅, leucopenia∅
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia Frecuentes Deshidratación∅	Frecuentes Deshidratación∅, hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	
Trastornos cardiacos		Frecuentes

		Infarto de miocardio (incluido agudo)^,◇, insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión◇	Frecuentes Trombosis venosa profunda◇, embolia pulmonar^,◇, hipotensión◇
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea◇	Frecuentes Disnea◇
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea◇, náuseas◇, vómitos◇, estreñimiento Frecuentes Dolor abdominal◇	Frecuentes Diarrea◇, dolor abdominal◇, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito Frecuentes Sudoración nocturna, sequedad de la piel	Frecuentes Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor de espalda Frecuentes Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular◇	Frecuentes Dolor de espalda, debilidad muscular◇, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal◇
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia◇, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia◇, tos) Frecuentes Escalofríos	Frecuentes Pirexia◇, astenia◇, fatiga
<p>^Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas. ◇Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto. Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de fase 2 controlado de linfoma de células del manto <p>o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥5 % de sujetos del grupo de Lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre Lenalidomida y el grupo de control.</p> <p>o Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el ≥1 % de sujetos del grupo de Lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre Lenalidomida y el grupo de control.</p>		

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el ≥ 1 % de sujetos del grupo de Lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre Lenalidomida y el grupo de control.

- Estudio de fase 2 de un solo grupo de linfoma de células del manto

o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos.

o Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

o Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos.

Tabla resumen para terapia combinada en LF

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios principales en pacientes con linfoma folicular que recibieron tratamiento de Lenalidomida en combinación con Rituximab.

Tabla 5. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma folicular tratados con Lenalidomida en combinación con Rituximab

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infección de las vías respiratorias altas Frecuentes Neumonía \diamond , gripe, bronquitis, sinusitis, infección de las vías urinarias	Frecuentes Neumonía \diamond , sepsis \diamond , infección pulmonar, bronquitis, gastroenteritis, sinusitis, infección de las vías urinarias, celulitis \diamond
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy frecuentes Exacerbación tumoral [^] Frecuentes Carcinoma epidermoide de piel \diamond , [^] ,+	Frecuentes Carcinoma basocelular [^] , \diamond
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Neutropenia [^] , \diamond , anemia \diamond , trombocitopenia [^] , leucopenia ^{**} linfopenia ^{***}	Muy frecuentes Neutropenia [^] , \diamond Frecuentes Anemia \diamond , trombocitopenia [^] , neutropenia febril \diamond , pancitopenia, leucopenia ^{**} , linfopenia ^{***}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito, hipopotasemia Frecuentes	Frecuentes Deshidratación, hipercalcemia \diamond , hipopotasemia,

	Hipofosfatemia, deshidratación∅	hipofosfatemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Depresión, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Cefalea, mareos Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, disgeusia	Frecuentes Síncope
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes Arritmia∅	
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión	Frecuentes Embolia pulmonar^,∅, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea∅, tos Frecuentes Dolor bucofaringeo, disfonía	Frecuentes Disnea∅
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Dolor abdominal∅, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia Frecuentes Dolor abdominal superior, estomatitis, boca seca	Frecuentes Dolor abdominal∅, diarrea, estreñimiento, estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantema*, prurito Frecuente Sequedad de la piel, sudoración nocturna, eritema	Frecuentes Exantema*, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia Frecuentes Dolor en las extremidades, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor cervical	Frecuentes Debilidad muscular, dolor cervical
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Lesión renal aguda∅
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Pirexia, fatiga, astenia, edema periférico Frecuentes Malestar general, escalofríos	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones	Muy frecuentes	

complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa Frecuentes Pérdida de peso, aumento de la bilirrubina en sangre	
<p>^Descripción de las reacciones adversas seleccionadas</p> <p>Algoritmo aplicado para el linfoma folicular: Estudio de fase 3 controlado:</p> <ul style="list-style-type: none"> o RAM NHL-007 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5,0$ % de sujetos del grupo de Lenalidomida/Rituximab y al menos una frecuencia un 2 % mayor en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control - (población de seguridad) o RAM NHL-007 Grado 3/4 - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en al menos el $\geq 1,0$ % de sujetos del grupo de Lenalidomida/Rituximab y al menos una frecuencia un 1,0 % mayor en el grupo de Lenalidomida en comparación con el grupo de control - (población de seguridad) o RAM graves NHL-007 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en al menos el $\geq 1,0$ % de sujetos del grupo de Lenalidomida/Rituximab y al menos una frecuencia un 1,0 % mayor en el grupo de Lenalidomida/Rituximab y el grupo de control - (población de seguridad) <p>Estudio de fase 3 de un solo grupo de LF:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con $\geq 5,0$ % de sujetos o Grado 3/4 - Todos los efectos adversos de Grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en $\geq 1,0$ % de sujetos o RAM graves: Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento notificados en $\geq 1,0$ % de sujetos <p>◇Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma folicular</p> <p>+ Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos.</p> <p>*Exantema incluye término preferente de exantema y exantema maculopapular</p> <p>**Leucopenia incluye término preferente de leucopenia y disminución del recuento de leucocitos</p> <p>***Linfopenia incluye término preferente de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos</p>		

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

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

Tabla 6. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con Lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término	Todas las RAM/frecuencia	RAM de Grado 3–4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que

	incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Raras Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida Hemofilia adquirida	
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Reacción anafiláctica^ Frecuencia no conocida Rechazo del trasplante de órganos sólidos	Raras Reacción anafiláctica^
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes Hipertensión pulmonar	Raras Hipertensión pulmonar Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson^, Necrólisis Epidérmica Tóxica^ Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos^
^Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

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

Neutropenia y trombocitopenia

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a un ASCT tratados con mantenimiento con Lenalidomida

El mantenimiento con Lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de Grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo. Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de Lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en uno de los estudios y el 2,4 % de los pacientes en otro estudio publicado. 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.

El mantenimiento con Lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de Grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo

- Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos para trasplante que reciben Lenalidomida en combinación con Bortezomib y Dexametasona.

Se observó neutropenia de Grado 4 en menor medida que en el grupo comparador (el 2,7 % frente al 5,9 %). Se notificó neutropenia febril de Grado 4 con una frecuencia similar al grupo comparador (el 0,0 % frente al 0,4 %).

Se observó trombocitopenia de Grado 3 o 4 en mayor medida que en el grupo comparador (el 17,2 % frente al 9,4 %).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona
La combinación de Lenalidomida con Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de neutropenia de Grado 4.

La combinación de Lenalidomida con Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de Grado 3 y 4.

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona

La combinación de Lenalidomida con Melfalán y Prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de Grado 4. Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de Grado 4.

La combinación de Lenalidomida con Melfalán y Prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor 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 se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de Grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de Grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/Dexametasona).

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

- Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de Grado 3 o 4 (74,6 % en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 14,9 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase 3). Se observaron episodios de neutropenia febril de Grado 3 o 4 en el 2,2 % de los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con placebo. Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de Grado 3 o 4 (37 % en los pacientes tratados con Lenalidomida en comparación con el 1,5 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase 3).

- Pacientes con linfoma de células del manto

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

- Pacientes con linfoma folicular

La combinación de Lenalidomida y Rituximab en el linfoma folicular está asociada con una mayor incidencia de neutropenia Grado 3 o 4 (50,7 % en el grupo de pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab comparado con el 12,2 % de los pacientes del grupo de placebo/Rituximab).

Todos los casos de neutropenia Grado 3 o 4 fueron reversibles tras la suspensión de la administración, la reducción de la dosis y/o la terapia de soporte con factores de crecimiento. Además, la neutropenia febril se observó con muy poca frecuencia (2,7 % en el grupo de pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab comparado con el 0,7 % de los pacientes del grupo de placebo/Rituximab).

La combinación de Lenalidomida y Rituximab también está asociada con una mayor incidencia de trombocitopenia Grado 3 o 4 (1,4 % en el grupo de pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab comparado con el 0 % de los pacientes del grupo de placebo/Rituximab).

Tromboembolismo venoso

El uso de la combinación de Lenalidomida con Dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán y Prednisona o en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con Lenalidomida en monoterapia. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

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

Trastornos hemorrágicos

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

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves, tales como SSJ, NET y síndrome DRESS con el uso de Lenalidomida. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de 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

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

Leucemia mieloide aguda

- Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que fueron tratados con Lenalidomida en combinación con Melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT. Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con Dexametasona en comparación con Talidomida en combinación con Melfalán y Prednisona.

- Síndromes mielodisplásicos

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

En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1 %), en comparación con los no respondedores (34,8 %).

Trastornos hepáticos

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

Rabdomiólisis

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

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo.

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

En un estudio publicado, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con Lenalidomida presentaron RET en comparación con el 0 % del grupo de control. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1, y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento y la mayoría de las notificaciones fueron de Grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. En el estudio también se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En el estudio de soporte, aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaron RET; todas las notificaciones fueron de Grado 1 o 2 en cuanto a la gravedad y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. No se notificó ningún caso de SLT.

En el estudio publicado, se notificó RET en 19/146 (13,0 %) de los pacientes tratados con Lenalidomida/Rituximab en comparación con 1/148 (0,7 %) de los pacientes en el grupo de placebo/Rituximab. La mayoría de los eventos de RET (18 de los 19) notificados en el grupo de Lenalidomida/Rituximab ocurrieron durante los primeros dos ciclos de tratamiento. Un paciente con LF en el grupo de Lenalidomida/Rituximab experimentó un evento de RET de

Grado 3 en comparación con ningún paciente en el grupo de Placebo/Rituximab.

Trastornos gastrointestinales

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

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zalob a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA TE: (03327) 452629-Internos 104-109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.”

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia medica y no puede repetirse sin nueva receta médica.”

CONSERVACION: A temperatura ambiente, entre 15 y 25°C, en su envase original.

PRESENTACIONES:

ZALOB 5 / 10 / 15 / 25: En envases conteniendo: 7, 21, y 28 cápsulas.
Unidades Hospitalarias con: 126, 168, 210, 280 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: ° 56.989

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 - B1619IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Bs. As.

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:/..../....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - prospecto - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 76 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:41:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:41:13 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 7 Cápsulas duras

ZALOB 5

LENALIDOMIDA 5 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y fecha de vencimiento

Composición

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 147 mg, Celulosa microcristalina 40 mg,

Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 2 mg

PRECAUCIÓN: EN TODAS LAS PACIENTES DEBEN CUMPLIRSE LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO A MENOS QUE EXISTA EVIDENCIA FIABLE DE QUE LA PACIENTE TIENE LA CAPACIDAD DE GESTACIÓN

Posología: ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 25°C, en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.989

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Nota: El texto se repite en los envases con: 21, y 28 cápsulas
Unidades Hospitalarias con: 126, 168, 210, 280 cápsulas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo secundario 5 mg - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:05 -03:00



PROYECTO DE RÓTULOS PRIMARIO (BLISTER)

ZALOB 25
LENALIDOMIDA 25 mg
Cápsulas duras
Microsules Argentina

Nº de lote y fecha de vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo primario 25 mg - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:15 -03:00



PROYECTO DE RÓTULOS PRIMARIO (BLISTER)

ZALOB 15
LENALIDOMIDA 15 mg
Cápsulas duras
Microsules Argentina

Nº de lote y fecha de vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo primario 15 mg - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:23 -03:00



PROYECTO DE RÓTULOS PRIMARIO (BLISTER)

ZALOB 10
LENALIDOMIDA 10 mg
Cápsulas duras
Microsules Argentina

Nº de lote y fecha de vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo primario 10 mg - Certificado N56.989.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:44 -03:00



PROYECTO DE RÓTULOS PRIMARIO (BLISTER)

ZALOB 5
LENALIDOMIDA 5 mg
Cápsulas duras
Microsules Argentina

Nº de lote y fecha de vencimiento



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo primario 5 mg - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:52 -03:00



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

ZALOB 5-10-15-25

LENALIDOMIDA 5, 10, 15, 25 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Zalob y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zalob
3. Cómo tomar Zalob
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zalob
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zalob y para qué se utiliza

Qué es Zalob

Zalob contiene el principio activo Lenalidomida. Este medicamento pertenece a un grupo de medicamentos que afectan a cómo funciona el sistema

inmunitario.

Para qué se utiliza Zalob

Lenalidomida se utiliza en adultos para:

- Mieloma múltiple
- Síndromes mielodisplásicos (SMD)
- Linfoma de células del manto (LCM)
- Linfoma folicular

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que afecta a un tipo concreto de glóbulos blancos de la sangre, que se llaman células plasmáticas. Estas células se acumulan en la médula ósea y se multiplican, pasando a estar fuera de control. Esto puede dañar los huesos y los riñones.

El mieloma múltiple, por lo general, no tiene cura. Sin embargo, se pueden reducir mucho los signos y síntomas o pueden desaparecer durante un periodo de tiempo. A esto se le llama "remisión".

Mieloma de nuevo diagnóstico: en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea

Lenalidomida se utiliza como tratamiento de mantenimiento después de recuperarse de manera adecuada tras un trasplante de médula ósea.

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: en pacientes que no se puedan tratar con un trasplante de médula ósea

Lenalidomida 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 comenzar el tratamiento y luego continuará tomando Lenalidomida sola.

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

Lenalidomida se toma junto con un antiinflamatorio llamado "Dexametasona".

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

Síndromes mielodisplásicos (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 un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), la necesidad de transfusión de sangre y el riesgo de infección.

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

- Necesita transfusiones de sangre periódicamente 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 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.

Lenalidomida 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.

Lenalidomida 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. Éstos son un tipo de glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir las infecciones. Cuando una persona sufre LF puede almacenar demasiados de estos linfocitos B en la sangre, la médula ósea, los nódulos linfáticos y el bazo.

Lenalidomida se utiliza con otro medicamento llamado Rituximab para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular.

Cómo actúa Zalob

Lenalidomida actúa afectando al sistema inmunitario del organismo y atacando directamente al cáncer. Actúa de diversas formas:

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zalob

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

No tome Zalob

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **ya que se espera que Lenalidomida sea perjudicial**

para el feto (ver sección 2, "Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres").

- Si puede quedarse embarazada, a menos que siga todas las medidas necesarias para evitarlo (ver sección 2, "Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres"). Si puede quedarse embarazada, su médico anotará con cada receta que se han tomado todas las medidas necesarias y le proporcionará esta confirmación.
- Si es alérgico a Lenalidomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zalob si:

- Ha tenido alguna vez coágulos de sangre; durante el tratamiento, tiene un mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas y en las arterias.
- Tiene algún signo de infección, como tos o fiebre.
- Tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zóster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con Lenalidomida puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo, en los pacientes portadores del virus. Esto da lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B.
- Tiene problemas de riñón; su médico puede ajustarle la dosis de Lenalidomida.
- Ha tenido un ataque al corazón, alguna vez ha tenido un coágulo de sangre, o si fuma, tiene la tensión arterial alta o los niveles de colesterol altos.
- 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.
- 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) (ver también sección 4 "Posibles efectos adversos").

Si alguna de las alteraciones anteriores es aplicable a usted, informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar el tratamiento.

En cualquier momento, durante o después del tratamiento, informe a su médico o enfermero 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 de la sensibilidad o pérdida de sensibilidad, pérdida de 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 Lenalidomida, informe a su médico si observa algún cambio en estos síntomas.
- Falta de aire, cansancio, mareo, dolor en el pecho, latido cardíaco más rápido o hinchazón en las piernas o los tobillos. Éstos pueden ser síntomas de una afección grave conocida como hipertensión pulmonar (ver sección 4).

Análisis y pruebas

Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida y durante el mismo, le harán análisis de sangre con regularidad. Esto se debe a que Lenalidomida puede causar una disminución de las células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones (glóbulos blancos) y de las que participan en la coagulación (plaquetas).

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- Antes del tratamiento.
- Cada semana, durante las 8 primeras semanas de tratamiento.
- Posteriormente, por lo menos cada mes.

Puede que se le evalúe para detectar signos de problemas cardiopulmonares antes y durante el tratamiento con Lenalidomida.

Para pacientes con SMD que tomen Lenalidomida

Si tiene un SMD, puede ser más propenso a padecer una enfermedad más avanzada llamada leucemia mieloide aguda (LMA). Además, se desconoce cómo afecta Lenalidomida a las posibilidades de que desarrolle LMA. Su médico, por tanto, le podrá hacer analíticas para detectar signos que puedan predecir mejor la posibilidad de que desarrolle LMA durante el tratamiento con Lenalidomida.

Para pacientes con MCL que tomen Lenalidomida

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las primeras 8 semanas (2 ciclos) de tratamiento
- A continuación, cada 2 semanas en los ciclos 3 y 4 (ver sección 3 "Ciclo de tratamiento" para obtener más información)
- Después de esto, se hará al comienzo de cada ciclo y
- Al menos una vez al mes

Para pacientes con LF que tomen Lenalidomida

Su médico le solicitará que le hagan un análisis de sangre:

- Antes del tratamiento
- Cada semana, durante las primeras 3 semanas (1 ciclo) de tratamiento
- A continuación, cada 2 semanas en los ciclos 2 a 4 (ver sección 3 "Ciclo de tratamiento" para obtener más información)
- Después de esto, se hará al comienzo de cada ciclo y
- Al menos cada mes

Su médico puede comprobar si tiene una cantidad total de tumor alta en el

cuerpo, incluida la médula ósea. Esto podría dar lugar a una enfermedad en la que los tumores se descomponen y producen niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre que, a su vez, pueden originar insuficiencia renal (esta enfermedad se llama "síndrome de lisis tumoral").

Su médico puede examinarle para comprobar si se han producido cambios en su piel, tales como manchas rojas o erupciones cutáneas.

Su médico puede ajustar la dosis de Lenalidomida o interrumpir su tratamiento, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de su estado general. Si es un paciente de nuevo diagnóstico, su médico puede evaluar también su tratamiento en función de su edad y de otras afecciones que ya tenga.

Donación de sangre

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

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Lenalidomida en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada y personas con problemas renales

Si tiene 75 años o más, o tiene problemas renales de moderados a graves, su médico le examinará detenidamente antes de iniciar el tratamiento.

Otros medicamentos y Zalob

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Lenalidomida puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que funciona Lenalidomida.

En concreto, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Algunos medicamentos que se utilizan para prevenir el embarazo, como los anticonceptivos orales, ya que pueden dejar de funcionar.
- Algunos medicamentos que se utilizan para problemas de corazón, como Digoxina.
- Algunos medicamentos que se utilizan para adelgazar la sangre, como Warfarina.

Embarazo, lactancia y anticoncepción: información para mujeres y hombres

Embarazo

Mujeres que toman Lenalidomida

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

Hombres que toman Lenalidomida

- Si su pareja se queda embarazada mientras usted toma Lenalidomida, debe informar inmediatamente a su médico. Es recomendable que su pareja solicite consejo médico.
- Usted también debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver "Anticoncepción").

Lactancia

No debe dar el pecho mientras tome Lenalidomida, ya que se desconoce si Lenalidomida pasa a la leche materna.

Anticoncepción

Para las mujeres que toman Lenalidomida

Antes de comenzar el tratamiento, pregunte a su médico si tiene la capacidad de quedarse embarazada, aunque crea que esto es poco probable.

Si puede quedarse embarazada:

- Le harán pruebas de embarazo bajo supervisión médica (antes de cada tratamiento, 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).
- Debe usar métodos anticonceptivos efectivos desde al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará sobre los métodos anticonceptivos más adecuados.

Para los hombres que toman Lenalidomida

Lenalidomida pasa al semen humano. Si su pareja está embarazada o puede quedarse embarazada y no utiliza ningún método anticonceptivo eficaz, usted debe utilizar preservativos durante el tratamiento y hasta al menos 7 días después de finalizar el tratamiento, incluso si se ha sometido a una vasectomía.

Conducción y uso de máquinas

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

Zalob contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Zalob

Lenalidomida se lo debe administrar un profesional sanitario con experiencia en

el tratamiento del mieloma múltiple, SMD, LCM o LF.

- Cuando Lenalidomida se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que no se pueden tratar con un trasplante de médula ósea o se han sometido a otros tratamientos antes, se toma con otros medicamentos (ver sección 1 "Para qué se utiliza Zalob").
- Cuando Lenalidomida se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea o para tratar pacientes con SMD o LCM, se toma sola.
- Cuando Lenalidomida se utiliza para el tratamiento del linfoma folicular, se toma con otro medicamento llamado Rituximab.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si está tomando Lenalidomida junto con otros medicamentos, debe consultar el prospecto de esos otros medicamentos para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos.

Ciclo de tratamiento

Lenalidomida se toma ciertos días durante el periodo de 3 semanas (21 días).

- Un "ciclo de tratamiento" consta de 21 días.
- Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
- Después de terminar cada ciclo de 21 días, debe comenzar un nuevo "ciclo" durante los siguientes 21 días.

Lenalidomida se toma ciertos días durante el periodo de 4 semanas (28 días).

- Un "ciclo de tratamiento" consta de 28 días.
- Dependiendo del día del ciclo, tomará uno o más medicamentos. Sin embargo, algunos días no tomará ningún medicamento.
- Después de terminar cada ciclo de 28 días, debe comenzar un nuevo "ciclo" durante los siguientes 28 días.

Cuánta Lenalidomida debo tomar

Antes de comenzar el tratamiento, su médico le indicará:
qué cantidad de Lenalidomida debe tomar.

- Qué cantidad de los otros medicamentos debe tomar junto con Lenalidomida, en su caso.
- Qué días del ciclo de tratamiento debe tomar cada medicamento.

Cómo y cuándo tomar Zalob

- Trague las cápsulas enteras, preferiblemente con agua.

Las cápsulas pueden tomarse con o sin alimentos.

- Debe tomar Lenalidomida aproximadamente a la misma hora en los días programados.
- No rompa, abra ni mastique las cápsulas. En el caso de que el polvo de una cápsula rota de Lenalidomida entre en contacto con la piel, lave la piel de forma inmediata y cuidadosa con agua y jabón.
- Los profesionales sanitarios, cuidadores y familiares se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Posteriormente, se deben quitar los guantes con cuidado para evitar la exposición cutánea, introducirlos en una bolsa de plástico de polietileno sellable y eliminarlos de acuerdo con los requisitos locales. A continuación, se deben lavar bien las manos con agua y jabón. Las mujeres embarazadas o que sospechen que puedan estarlo no deben manipular el blíster ni la cápsula.

Toma de este medicamento

Para sacar la cápsula del blíster:

- Presione sólo un extremo de la cápsula para que salga a través de la lámina.
- No presione en el centro de la cápsula ya que podría romperla.

Duración del tratamiento con Zalob

Lenalidomida se toma en ciclos de tratamiento, cada ciclo dura 21 o 28 días (ver "Ciclo de tratamiento" más arriba). Debe continuar los ciclos de tratamiento hasta que su médico le comunique que interrumpa el tratamiento.

Si toma más Zalob del que debe

Si toma accidentalmente más Lenalidomida de la que le han recetado, informe inmediatamente a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

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

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

-Optativamente otros centros de intoxicaciones."

Si olvidó tomar Zalob

Si olvida tomar Lenalidomida a su hora habitual y:

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, interrumpa el tratamiento con Lenalidomida y acuda a un médico inmediatamente, porque podría requerir tratamiento médico de urgencia:

- 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, que también se conoce como síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad al fármaco). Ver también sección 2.

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

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, úlceras bucales o cualquier otro síntoma de infección, incluyendo en el torrente sanguíneo (sepsis).
- Hemorragia (sangrado) o hematoma (moratón) no debidos a una lesión.
- Dolor en el pecho (torácico) o en las piernas.
- Dificultad respiratoria.
- Dolor óseo, dolor muscular, confusión o cansancio, que pueden deberse a niveles altos de calcio en la sangre.

Lenalidomida puede reducir el número de glóbulos blancos que combaten las infecciones y también de las células de la sangre que ayudan a coagular la sangre (plaquetas), lo que puede provocar trastornos hemorrágicos como sangrados de nariz y moratones. Lenalidomida también puede causar coágulos de sangre en las venas (trombosis).

Otros efectos adversos

Es importante señalar que un número reducido de pacientes puede desarrollar otros tipos de cáncer, y es posible que este riesgo aumente con el tratamiento con Lenalidomida. Por lo tanto, su médico debe evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos al recetarle Lenalidomida.

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

- Una disminución del número de glóbulos rojos, lo que puede producir anemia que da lugar a cansancio y debilidad.
- Erupción cutánea, picor.

- Calambres musculares, debilidad muscular, dolor muscular, molestias musculares, dolor óseo, dolor de las articulaciones, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
- Hinchazón generalizada, incluyendo hinchazón de los brazos y las piernas.
- Debilidad, cansancio.
- Fiebre y síntomas pseudogripales que incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de oídos, tos y escalofríos.
- Entumecimiento, hormigueo o sensación de escozor en la piel, dolores de manos o pies, mareos, temblor.
- Disminución del apetito, cambios en el sabor de las cosas.
- Aumento del dolor, tamaño del tumor o enrojecimiento alrededor del tumor.
- Pérdida de peso.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de estómago, acidez de estómago.
- Niveles bajos de potasio o calcio y/o sodio en la sangre.
- Funcionamiento de la tiroides menor del que debería ser.
- Dolor de piernas (que podría ser un síntoma de trombosis), dolor de pecho o dificultad respiratoria (que podría ser un síntoma de coágulos de sangre en los pulmones, llamado embolia pulmonar).
- Infecciones de todo tipo, incluyendo infección de los senos paranasales que rodean la nariz (sinusitis), infección del pulmón y de las vías respiratorias altas.
- Dificultad respiratoria.
- Visión borrosa.
- Opacidad del ojo (cataratas).
- Problemas renales que incluyen riñones que no funcionan correctamente o que no son capaces de mantener un funcionamiento normal.
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas.
- Valores altos en los resultados de las pruebas hepáticas.
- Cambios en una proteína de la sangre que puede producir hinchazón de las arterias (vasculitis).
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre (diabetes).
- Disminución de los valores de azúcar en sangre.
- Dolor de cabeza.

- Sangrado nasal.
- Piel seca.
- Depresión, cambios en el estado de ánimo, dificultad para dormir.
- Tos.
- Bajada de la tensión arterial.
- Una sensación vaga de malestar en el cuerpo, sentirse mal.
- Inflamación dolorosa de la boca, sequedad de boca.
- Deshidratación.

Efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Destrucción de glóbulos rojos (anemia hemolítica).
- Ciertos tipos de tumores de la piel.
- Sangrado de las encías, estómago o intestinos.
- Aumento de la tensión, latido cardiaco lento, rápido o irregular.
- Aumento de la cantidad de una sustancia que se libera tras la destrucción normal o anormal de los glóbulos rojos.
- Aumento de un tipo de proteína que indica inflamación en el organismo.
- Oscurecimiento del color de la piel; cambio de color de la piel como resultado de un sangrado interno, normalmente causado por hematomas; inflamación de la piel causada por la acumulación de sangre; hematoma.
- Aumento del ácido úrico en la sangre.
- Erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel, piel agrietada, descamación o exfoliación de la piel, urticaria.
- Aumento de la sudoración, sudoración nocturna.
- Dificultad al tragar, dolor de garganta, dificultad para mantener la calidad de la voz o cambios en la voz.
- Goteo nasal.
- Fuerte aumento o disminución en la cantidad de orina frente a lo habitual o incapacidad de controlar la micción.
- Sangre en la orina.
- Dificultad respiratoria especialmente al tumbarse (que podría ser un síntoma de insuficiencia cardiaca).
- Dificultad para tener una erección.

- Ictus, desmayo, vértigo (trastorno del oído interno que provoca la sensación de que todo da vueltas), pérdida temporal del conocimiento.
- Dolor en el pecho que se extiende a brazos, cuello, mandíbula, espalda o estómago, sensación de sudoración y falta de aire, náuseas o vómitos, que pueden ser síntomas de un ataque al corazón (infarto de miocardio).
- Debilidad muscular, falta de energía.
- Dolor cervical, dolor en el pecho.
- Escalofríos.
- Hinchazón de las articulaciones.
- Flujo biliar del hígado más lento o bloqueado.
- Niveles bajos de fosfato o magnesio en la sangre.
- Dificultad para hablar.
- Daño hepático.
- Alteración del equilibrio, dificultad de movimientos.
- Sordera, pitidos en los oídos (tinnitus).
- Dolor en nervios, sensación anormal y desagradable, especialmente al tocar.
- Exceso de hierro en el organismo.
- Sed.
- Confusión.
- Dolor dental.
- Caída, que puede causar lesiones.

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- Hemorragia en el interior del cráneo.
- Problemas circulatorios.
- Pérdida de la visión.
- Pérdida del deseo sexual (libido).
- Expulsión de grandes cantidades de orina con dolor de huesos y debilidad, que pueden ser síntomas de un trastorno renal (síndrome de Fanconi).
- Pigmentación amarilla en la piel, en las mucosas o en los ojos (ictericia), heces de color pálido, orina de color oscuro, picor de piel, erupción cutánea, dolor o hinchazón del estómago; éstos pueden ser síntomas de daño en el

hígado (insuficiencia hepática).

- Dolor de estómago, hinchazón abdominal o diarrea, que pueden ser síntomas de una inflamación del intestino grueso (llamada colitis o tiflitis).
- Daño en las células de los riñones (llamado necrosis tubular renal).
- Cambios en el color 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, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.
- Aumento de la presión arterial dentro de los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones (hipertensión pulmonar).

Efectos adversos de **frecuencia no conocida** (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 dura varios días, posiblemente acompañado de náuseas, vómitos, fiebre y un pulso rápido. Estos síntomas pueden deberse a una inflamación del páncreas.
- Silbidos o pitidos al respirar, dificultad respiratoria o tos seca, que pueden ser síntomas causados por una inflamación del tejido de los pulmones.
- Se han observado casos raros de degradación muscular (dolor, debilidad o hinchazón muscular) que pueden dar lugar a problemas de riñón (rabdomiólisis), algunos de ellos cuando se administra Lenalidomida con una estatina (un tipo de medicamento para reducir el colesterol).
- Una enfermedad que afecta a la piel producida por la inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, acompañada de dolor en las articulaciones y fiebre (vasculitis leucocitoclástica).
- Rotura de la pared del estómago o del intestino. Esto puede dar lugar a una infección muy grave. Informe a su médico si tiene dolor de estómago fuerte, fiebre, náuseas, vómitos, sangre en las heces o cambios en los hábitos

intestinales.

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

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zalob a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA TE: (03327) 452629-Internos 104-109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. Conservación de Zalob

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento impresa en envase primario y secundario. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

Zalob 5

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 5 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 147 mg, Celulosa microcristalina 40 mg,
Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 2 mg

Zalob 10

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 294 mg, Celulosa microcristalina 80 mg,
Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 4 mg

Zalob 15

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 289 mg, Celulosa microcristalina 80 mg,
Croscarmelosa sódica 12, Estearato de magnesio 4 mg

Zalob 25

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 200 mg, Celulosa microcristalina 159 mg,
Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 4 mg

Presentaciones:

Zalob 5 / 10 / 15 / 25: En envases conteniendo: 7, 21 y 28 cápsulas.

Unidades Hospitalarias con: 126, 168, 210, 280 cápsulas.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

receta médica."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56.989

Dirección técnica Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - inf pacientes - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:40:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:41:00 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 7 Cápsulas duras

ZALOB 25

LENALIDOMIDA 25 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y fecha de vencimiento

Composición

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 25 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 147mg, Celulosa microcristalina 40 mg,

Croscarmelosa sódica 6 mg, Estearato de magnesio 2 mg

PRECAUCIÓN: EN TODAS LAS PACIENTES DEBEN CUMPLIRSE LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO A MENOS QUE EXISTA EVIDENCIA FIABLE DE QUE LA PACIENTE TIENE LA CAPACIDAD DE GESTACIÓN

Posología: ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 25°C, en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.989

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Nota: El texto se repite en los envases con: 21, y 28 cápsulas
Unidades Hospitalarias con: 126, 168, 210, 280 cápsulas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo secundario 25 mg - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:39:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:39:28 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 7 Cápsulas duras

ZALOB 15

LENALIDOMIDA 15 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y fecha de vencimiento

Composición

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 15 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 289 mg, Celulosa microcristalina 80 mg,

Croscarmelosa sódica 12, Estearato de magnesio 4 mg

PRECAUCIÓN: EN TODAS LAS PACIENTES DEBEN CUMPLIRSE LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO A MENOS QUE EXISTA EVIDENCIA FIABLE DE QUE LA PACIENTE TIENE LA CAPACIDAD DE GESTACIÓN

Posología: ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 25°C, en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.989

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Nota: El texto se repite en los envases con: 21, y 28 cápsulas
Unidades Hospitalarias con: 126, 168, 210, 280 cápsulas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Seleccionar Archivo EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo secundario 15 mg - Certificado N56.989

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:39:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:39:40 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 7 Cápsulas duras

ZALOB 10

LENALIDOMIDA 10 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y fecha de vencimiento

Composición

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida 10 mg

Excipientes: Lactosa anhidra 294 mg, Celulosa microcristalina 80 mg,
Croscarmelosa sódica 12 mg, Estearato de magnesio 4 mg

PRECAUCIÓN: EN TODAS LAS PACIENTES DEBEN CUMPLIRSE LAS CONDICIONES DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO A MENOS QUE EXISTA EVIDENCIA FIABLE DE QUE LA PACIENTE TIENE LA CAPACIDAD DE GESTACIÓN

Posología: ver prospecto adjunto

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 25°C, en su envase original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.989

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Nota: El texto se repite en los envases con: 21, y 28 cápsulas
Unidades Hospitalarias con: 126, 168, 210, 280 cápsulas.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-51495197- MICROSULES - Rotulo secundario 10 mg - Certificado N56.989.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:39:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.26 15:39:56 -03:00