

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 posibles riesgos.

Trastornos hepáticos
Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citotóxica, 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 virale preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo. Se notificaron con frecuencia resultados anómalos en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticos y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar el tratamiento a una dosis más baja.

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

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.

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 600 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
Se aplicó un enfoque conservador para determinar las reacciones adversas en CALGB 101014. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron acontecimientos notificados después de HD/MA/ASCT así como acontecimientos correspondientes al período de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis que identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento sugiere que las frecuencias descritas en la tabla 1 pueden ser superiores a las observadas realmente durante el período de tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían sólo al período de tratamiento de mantenimiento. Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5%) con el mantenimiento con Lenalidomida que con placebo fueron:

• Neumonías (10,6% [tómado combinado] en IFM 2005-02
• Infección pulmonar (9,4% [9,4% tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en CALGB 101014
En el estudio IFM 2005-02, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con Lenalidomida comparado con placebo fueron neutropenia (60,8%), bronquitis (47,4%), diarrea (38,9%), nasofaringitis (34,8%), espasmos musculares (33,4%), leucopenia (31,7%), tos (29,7%), tos (27,3%), tromboticopenia (23,5%), gastroenteritis (22,5%) y pirexia (20,9%). En el estudio CALGB 101014, 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% [18,6%]) y anemia (21,0% [13,8%]).

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 (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

• Neumonía (9,8%)
• Insuficiencia renal (incluido agudo) (6,3%)
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5%), fatiga (32,8%), dolor de espalda (32,0%), astenia (28,2%), insomnio (27,6%), exantema (24,3%), disminución del apetito (23,1%), tos (22,7%), pirexia (21,4%) y espasmos musculares (20,5%).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con Lenalidomida en combinación con melfalan y prednisona
Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5%) con melfalan, prednisona y Lenalidomida seguido de mantenimiento con Lenalidomida (MPR+R) o con melfalan, prednisona y Lenalidomida seguido de placebo (MPR+P) que con melfalan, prednisona y placebo seguido de placebo (MP+P) fueron:

• Neutropenia febril (6,0%)
• Anemia (5,3%)
Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con MPR+R o MPR+P que con MP+P fueron: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), estreñimiento (34,0%), diarrea (33,3%), erupción cutánea (28,9%), pirexia (27,0%), edema periférico (25,0%), tos (24,0%), disminución del apetito (23,7%) y astenia (22,0%).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo
En dos ensayos clínicos fase III, 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 (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%).

Síndromes mielodisplásicos
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 II y de un estudio de fase III. En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con Lenalidomida. En el estudio de fase III, 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.

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 (P-gP)
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 inhibidosustrato moderado de la Gp-P temsilomulus (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 temsilomulus.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Debido al potencial teratogénico, se debe prescribir Lenalidomida bajo un Programa de Prevención del Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%).

Resumen para terapia combinada en MM
A continuación, se han elaborado 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 pivoteles de mieloma múltiple.

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

Sistema de Clasificación de Órganos:

• **Infecciones e infestaciones**
Todos los grados: Muy frecuentes: Neumonía¹, infección de las vías respiratorias altas¹, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)¹, nasofaringitis, faringitis, bronquitis¹, Exantema¹, Sepsis¹, sinusitis¹
Grados 3-4: Frecuentes: Neumonía¹, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)¹, celulitis¹, sepsis¹, bronquitis¹

• **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)**
Todos los grados: Poco frecuentes: Carcinoma basocelular^{1,2}, Carcinoma epidermoide de piel^{1,2}
Grados 3-4: Frecuentes: Leucemia mieloide aguda¹, síndrome mielodisplásico¹, carcinoma epidermoide de piel^{1,2}, Pcoo frecuentes: Leucemia aguda de células T¹, carcinoma basocelular¹, síndrome de lias tumoral¹

En el estudio MCL-002 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, 16/61 (26%) 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 52/81 (63%) y 6/28 (21%). Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/61 (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.

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000) y 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.

Resumen para monoterapia en MM
A continuación, se ha elaborado un resumen 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 pivoteles de mieloma múltiple.

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:

• **Infecciones e infestaciones**
Todos los grados: Muy frecuentes: Neumonías¹, infección de las vías respiratorias altas, infección neutrópica, bronquitis¹, gripe¹, gastroenteritis¹, sinusitis, nasofaringitis, rinitis. Frecuentes: Infección¹, infección del tracto urinario¹, nasofaringitis (34,8%), espasmos musculares (33,4%), leucopenia (31,7%), tos (29,7%), tos (27,3%), tromboticopenia (23,5%), gastroenteritis (22,5%) y pirexia (20,9%).
Grados 3-4: Muy frecuentes: Neumonías¹, infección neutrópica, Frecuentes: Sepsis¹, bacteriemia, infección pulmonar¹, bronquitis¹, gripe¹, gastroenteritis¹, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, herpes zóster¹, infección¹

• **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):**
Todos los grados: Frecuentes: Síndrome mielodisplásico^{1,2}

• **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Todos los grados: Muy frecuentes: Neutropenia^{1,2}, neutropenia febril^{1,2}, trombocitopenia^{1,2}, anemia, leucopenia¹, linfopenia
Grados 3-4: Muy frecuentes: Neutropenia^{1,2}, neutropenia febril^{1,2}, trombocitopenia^{1,2}, anemia, leucopenia¹, linfopenia. Frecuentes: Panцитopenia¹

• **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**
Todos los grados: Muy frecuentes: Hipopotasemia, deshidratación
Grados 3-4: Frecuentes: Hipopotasemia, deshidratación

• **Trastornos vasculares**
Todos los grados: Muy frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^{1,2}, Frecuentes: Hipotensión¹, hipertensión, equimosis¹
Grados 3-4: Muy frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^{1,2}, Frecuentes: Vasculitis, Poco frecuentes: Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracranéal

• **Trastornos del sistema nervioso**
Todos los grados: Muy frecuentes: Parestesia, Frecuentes: Neuropatía periférica
Grados 3-4: Frecuentes: Cefalea

• **Trastornos gastrointestinales**
Todos los grados: Muy frecuentes: Dismea¹, epistaxis¹
Grados 3-4: Frecuentes: Disméris respiratorio¹, disnea¹

• **Trastornos renales y urinarios**
Todos los grados: Frecuentes: Insuficiencia renal (incluida aguda)¹, Frecuentes: Hematuria¹, retención urinaria, insuficiencia urinaria, Poco frecuentes: Síndrome de Fanconi adquirido
Grados 3-4: Poco frecuentes: Necrosis tubular renal

• **Trastornos hematológicos**
Todos los grados: Frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática¹, Poco frecuentes: Fallo hepático^{1,2}
Grados 3-4: Frecuentes: Colestasis¹, pruebas anormales de la función hepática¹, Poco frecuentes: Fallo hepático^{1,2}

• **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
Todos los grados: Muy frecuentes: Exantemas, prurito, Frecuentes: Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eczema, eritema, Poco frecuentes: Decoración de la piel, reacción de fotosensibilización
Grados 3-4: Frecuentes: Exantemas, prurito

• **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**
Todos los grados: Muy frecuentes: Espasmos musculares, Frecuentes: Mialgia, dolor musculoesquelítico
Todos los grados: Muy frecuentes: Disméris respiratorio¹, disnea¹

• **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
Todos los grados: Muy frecuentes: Fatiga, astenia, pirexia
Grados 3-4: Frecuentes: Fatiga, astenia

○ Reacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT.
*Se aplicó únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos.
*Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

• **Trastornos renales y urinarios**
Todos los grados: Muy frecuentes: Insuficiencia renal (incluida aguda)¹, Frecuentes: Hematuria¹, retención urinaria, insuficiencia urinaria, Poco frecuentes: Síndrome de Fanconi adquirido
Grados 3-4: Poco frecuentes: Necrosis tubular renal

• **Trastornos del aparato reproductivo y de la mama**
Todos los grados: Frecuentes: Disfunción erectil¹

• **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
Todos los grados: Muy frecuentes: Fatiga¹, edema (incluido edema periférico), pirexia¹, astenia, síndrome sudorágico (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos), Frecuentes: Dolor abdominal, letargia

Grados 3-4: Frecuentes: Fatiga¹, pirexia¹, astenia

• **Exploraciones complementarias**
Todos los grados: Frecuentes: Aumento de la proteína C reactiva

• **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**
Todos los grados: Frecuentes: Caídas, contusión¹

* Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas
○ Reacciones adversas notificadas como graves en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalan y prednisona
* Se aplica solamente a las reacciones adversas a fármacos.
* Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con Lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.
* Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con Lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Resumen para monoterapia
El resumen se ha elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia.

3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con Lenalidomida¹

Sistema de Clasificación de Órganos

• **Infecciones e infestaciones**
Todos los grados: Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)¹, bronquitis
Grados 3-4: Muy Frecuentes: Neumonía¹, Frecuentes: Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)¹, bronquitis

• **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Todos los grados: Muy frecuentes: Tromboticopenia^{1,2}, neutropenia^{1,2}, anemia¹, leucopenias, Frecuentes: Neutropenia febril^{1,2}, panцитopenia¹, Poco frecuentes: Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica

Grados 3-4: Muy frecuentes: Neutropenia^{1,2}, trombocitopenia^{1,2}, anemia¹, leucopenias, Frecuentes: Neutropenia febril^{1,2}, panцитopenia¹, anemia hemolítica, Poco frecuentes: Hipercoagulación, coagulopatía

• **Trastornos del sistema inmunológico**
Todos los grados: Poco frecuentes: Hipersensibilidad¹

• **Trastornos endócrinos**
Todos los grados: Frecuentes: Hipotiroidismo

• **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**
Todos los grados: Muy frecuentes: Dispepsia, cefalea, neuropatía periférica, letargo
Grados 3-4: Frecuentes: Neuropatía sensorial periférica, letargo

• **Trastornos cardíacos**
Todos los grados: Frecuentes: Infarto de miocardio (incluido agudo)¹, insuficiencia cardíaca

• **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
Todos los grados: Muy frecuentes: Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito, Frecuentes: Sudoración nocturna, sequedad de la piel
Grados 3-4: Frecuentes: Exantemas

• **Trastornos del sistema nervioso**
Todos los grados: Muy frecuentes: Mareos, cefalea, Frecuentes: Parestesia
Grados 3-4: Frecuentes: Depresión, insomnio

• **Trastornos del sistema nervioso**
Todos los grados: Muy frecuentes: Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea, Frecuentes: Ataxia, alteración del equilibrio
Grados 3-4: Frecuentes: Accidente cerebrovascular¹, mareos, síncope, Poco frecuentes: Hemorragia intracranéal¹, ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral

• **Trastornos oculares**
Todos los grados: Muy frecuentes: Cataratas, visión borrosa, Frecuentes: Disminución de la agudeza visual
Grados 3-4: Frecuentes: Cataratas, Poco frecuentes: Ceguera

• **Trastornos del oído y del laberinto**
Todos los grados: Frecuentes: Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus

• **Trastornos cardíacos**
Todos los grados: Frecuentes: Fibrilación auricular¹, bradicardia, Poco frecuentes: Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular
Grados 3-4: Frecuentes: Infarto de miocardio (incluido agudo)^{1,2}, fibrilación auricular¹, insuficiencia cardíaca congestiva¹, taquicardia, insuficiencia cardíaca¹, isquemia de miocardio¹

• **Trastornos vasculares**
Todos los grados: Muy frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^{1,2}, Frecuentes: Hipotensión¹, hipertensión, equimosis¹
Grados 3-4: Muy frecuentes: Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^{1,2}, Frecuentes: Vasculitis, Poco frecuentes: Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracranéal

• **Trastornos gastrointestinales**
Todos los grados: Muy frecuentes: Disméris¹, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento, Frecuentes: Sequedad de boca, dispepsia
Grados 3-4: Frecuentes: Disméris¹, náuseas, dolor dental

• **Trastornos hepatobiliares**
Todos los grados: Frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática
Grados 3-4: Frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática

• **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
Todos los grados: Muy frecuentes: Exantemas, sequedad de la piel, prurito
Grados 3-4: Frecuentes: Exantemas, prurito

• **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**
Todos los grados: Muy frecuentes: Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda¹ y dolor en las extremidades), artalgia, mialgia,
Grados 3-4: Frecuentes: Dolor de espalda¹

• **Trastornos renales y urinarios**
Todos los grados: Frecuentes: Insuficiencia renal¹

• **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
Todos los grados: Muy frecuentes: Fatiga, edema periférico, síndrome sudorágico (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)
Grados 3-4: Frecuentes: Disméris¹

• **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**
Grados 3-4: Frecuentes: Caídas

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

Resumen de las reacciones adversas post-comercialización
Al menos de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivoteles, el siguiente resumen se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de post-comercialización.

5. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso post-comercialización en pacientes tratados con Lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos

• **Infecciones e infestaciones**
Todos los grados: Frecuencia no conocida: Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Grados 3-4: Frecuencia no conocida: Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B

• **Trastornos hematológicos**
Todos los grados: Frecuencia no conocida: Hemofilia adquirida

• **Trastornos del sistema inmunológico**
Todos los grados: Frecuencia no conocida: Rechazo del trasplante de órganos sólidos

• **Trastornos endócrinos**
Todos los grados: Frecuentes: Hipertiroidismo

• **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**
Grados 3-4: Frecuencia no conocida: Neumonitis intersticial

• **Trastornos gastrointestinales**
Grados 3-4: Frecuencia no conocida: Pancreatitis¹, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)¹

• **Trastornos renales y urinarios**
Todos los grados: Frecuencia no conocida: Fallo hepático agudo¹, hepatitis tóxica¹, hepatitis citotóxica¹, hepatitis colestásica¹, hepatitis colestásica/citolítica mixta¹
Grados 3-4: Frecuencia no conocida: Fallo hepático agudo¹, hepatitis tóxica¹

• **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
Grados 3-4: Poco frecuentes: Angioedema, Raras: Síndrome de Stevens-Johnson¹, necrólisis epidérmica tóxica, Frecuencia no conocida: Vasculitis leucocitoclástica, reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos,

• **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)**
Todos los grados: Frecuentes: Reacción de exacerbación tumoral
Grados 3-4: Frecuentes: Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas^{1,2}, carcinoma basocelular¹

• **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Todos los grados: Muy frecuentes: Tromboticopenia¹, neutropenia^{1,2}, leucopenias¹, anemia¹, Frecuentes: Neutropenia febril^{1,2}

Grados 3-4: Muy frecuentes: Tromboticopenia¹, neutropenia^{1,2}, anemia¹, Frecuentes: Neutropenia febr