

**LENALIM®**  
**LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg**  
Cápsulas duras  
Industria Argentina  
Venta Bajo Receta Archivada

#### FÓRMULA CUANTIFICATIVA:

**LENALIM® 5 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida 5,00 mg. Exipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, Gelatina.

**LENALIM® 10 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida 10,00 mg. Exipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Colorante azul brillante N° 1 (CI42090), Colorante rojo FD&C N° 40 (CI4983), Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo FD&C N° 6 amarillo ocre (CI15983), Colorante rojo azurina (CI14720), Dióxido de titanio, Gelatina.

**LENALIM® 15 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida 15,00 mg. Exipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Colorante azul brillante N° 1 (CI42090), Colorante rojo FD&C N° 40 (CI4983), Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo FD&C N° 6 amarillo ocre (CI15983), Colorante rojo azurina (CI14720), Dióxido de titanio, Gelatina.

**LENALIM® 25 mg:**

Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida 25,00 mg. Exipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Colorante azul brillante N° 1 (CI42090), Colorante rojo FD&C N° 40 (CI4983), Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo FD&C N° 6 amarillo ocre (CI15983), Colorante rojo azurina (CI14720), Dióxido de titanio, Gelatina.

**LENALIM® 30 mg:**  
Cada cápsula dura contiene: Lenalidomida 30,00 mg. Exipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Colorante azul brillante N° 1 (CI42090), Colorante rojo FD&C N° 40 (CI4983), Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo FD&C N° 6 amarillo ocre (CI15983), Colorante rojo azurina (CI14720), Dióxido de titanio, Gelatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Inmunomodulador (ATC: L04AX04).

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Mieloma múltiple:**

LENALIM® 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. LENALIM® en terapia combinada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple (MM) en terapia previa que no son candidatos para un trasplante. LENALIM® 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:**

LENALIM® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo a intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 3q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

**Linfoma de células del manto:**

LENALIM® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractorio.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

Para todas las indicaciones descriptas 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 dosis prima al día siguiente a la hora habitual.

**Patología:**  
**Mieloma Múltiple de Nuevo Diagnóstico (MMND)**  
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 recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L y/o el recuento de plaquetas es < 75 x 10<sup>9</sup>/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 1-28, 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:**

• Si dosis actual es 10 mg:  
Nivel de dosis = 1: 5 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)  
Nivel de dosis = 3: No procede  
No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)

• Si dosis actual es 15 mg:  
Nivel de dosis = 1: 10 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)  
Nivel de dosis = 3: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 25 mg:  
Nivel de dosis = 1: 15 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 30 mg:  
Nivel de dosis = 1: 20 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 35 mg:  
Nivel de dosis = 1: 25 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 40 mg:  
Nivel de dosis = 1: 30 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 45 mg:  
Nivel de dosis = 1: 35 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 50 mg:  
Nivel de dosis = 1: 40 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 55 mg:  
Nivel de dosis = 1: 45 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 60 mg:  
Nivel de dosis = 1: 50 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 65 mg:  
Nivel de dosis = 1: 55 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 70 mg:  
Nivel de dosis = 1: 60 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 75 mg:  
Nivel de dosis = 1: 65 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 80 mg:  
Nivel de dosis = 1: 70 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 85 mg:  
Nivel de dosis = 1: 75 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 90 mg:  
Nivel de dosis = 1: 80 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 95 mg:  
Nivel de dosis = 1: 85 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 100 mg:  
Nivel de dosis = 1: 90 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 105 mg:  
Nivel de dosis = 1: 95 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 110 mg:  
Nivel de dosis = 1: 100 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 115 mg:  
Nivel de dosis = 1: 105 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 120 mg:  
Nivel de dosis = 1: 110 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 125 mg:  
Nivel de dosis = 1: 115 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 130 mg:  
Nivel de dosis = 1: 120 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 135 mg:  
Nivel de dosis = 1: 125 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 140 mg:  
Nivel de dosis = 1: 130 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 145 mg:  
Nivel de dosis = 1: 135 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 150 mg:  
Nivel de dosis = 1: 140 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 155 mg:  
Nivel de dosis = 1: 145 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 160 mg:  
Nivel de dosis = 1: 150 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 165 mg:  
Nivel de dosis = 1: 155 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 170 mg:  
Nivel de dosis = 1: 160 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 175 mg:  
Nivel de dosis = 1: 165 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 180 mg:  
Nivel de dosis = 1: 170 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 185 mg:  
Nivel de dosis = 1: 175 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 190 mg:  
Nivel de dosis = 1: 180 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 195 mg:  
Nivel de dosis = 1: 185 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 200 mg:  
Nivel de dosis = 1: 190 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 205 mg:  
Nivel de dosis = 1: 195 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 210 mg:  
Nivel de dosis = 1: 200 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 215 mg:  
Nivel de dosis = 1: 205 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 220 mg:  
Nivel de dosis = 1: 210 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 225 mg:  
Nivel de dosis = 1: 215 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 230 mg:  
Nivel de dosis = 1: 220 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 235 mg:  
Nivel de dosis = 1: 225 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 240 mg:  
Nivel de dosis = 1: 230 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 245 mg:  
Nivel de dosis = 1: 235 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 250 mg:  
Nivel de dosis = 1: 240 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 255 mg:  
Nivel de dosis = 1: 245 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 260 mg:  
Nivel de dosis = 1: 250 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 265 mg:  
Nivel de dosis = 1: 255 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 270 mg:  
Nivel de dosis = 1: 260 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 275 mg:  
Nivel de dosis = 1: 265 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 280 mg:  
Nivel de dosis = 1: 270 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 285 mg:  
Nivel de dosis = 1: 275 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 290 mg:  
Nivel de dosis = 1: 280 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 295 mg:  
Nivel de dosis = 1: 285 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 300 mg:  
Nivel de dosis = 1: 290 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-21 cada 28 días)

• Si dosis actual es 305 mg:  
Nivel de dosis = 1: 295 mg  
Nivel de dosis = 2: 5 mg (días 1-2

3.6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ( $p = 0.0038$ ).

**Progresión a 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 colestásica y hepatitis colestásica/colestólica mixta. Síguen 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 frecuencias anómalias en las pruebas de la función hepática que por lo general fueron asintomáticas y reversibles tras la suspensión de la administración. Una vez que los parámetros vuelven 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 elevados que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infeción 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 presentaron 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 monitoreados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

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

Algunos de los casos de reactivación 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 adicional adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a una nefritis hepática aguda, que requirió el tratamiento adicional. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, debe establecerse el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que dan 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 monitorear estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

• Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con Lenalidomida

Lenalidomida se ha utilizado para determinar las reacciones adversas en CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron incluyeron: notificados después de HDM/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 descriptas 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.

• Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona: se han notificado casos de reactivación viral durante el tratamiento.

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estudio 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) o 2 o CLCR < 60 mL/min cuando se administra Lenalidomida en combinación, debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar Lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estudio 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 período de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**  
Los agentes enteropeptícos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y dexametasona.

**Anticonceptivos orales**  
No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un induktor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, Lenalidomida a diversas concentraciones examinadas, no indujo el CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C19 ni al CYP3A4.

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 induktor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

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

**Digoxina**  
La administración concomitante de 10 mg una vez al día de Lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (Intervalo de Confianza) del 90% [0,52%–26,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con Lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

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

**Dexametasona**  
La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg 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, dosis al día) o del inhibidor/sustituto moderado de la Gp-P temisulfuron (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 temisulfuron.

**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.

**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 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 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. Con medida de precaución, y teniendo en cuenta las pautas especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insulina renal, todos los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los períodos de descomiso (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 actividad teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descriptas con talidomida. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico.

Lenalidomida es eliminada por el riñón. Es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar niveles elevados que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas hematológicas o hepatotoxicidad con más frecuencia. Se recomienda monitorizar la función hepática, especialmente cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infeción 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 presentaron 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 monitoreados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. ej., fiebre, etc.) de modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

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

Algunos de los casos de reactivación 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 adicional adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con Lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a una nefritis hepática aguda, que requirió el tratamiento adicional. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, debe establecerse el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que dan 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 monitorear estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

• Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con Lenalidomida

Lenalidomida se ha utilizado para determinar las reacciones adversas en CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron incluyeron: notificados después de HDM/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 descriptas 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.

• Pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona: se han notificado casos de reactivación viral durante el tratamiento.

Hubo una tasa de intolerancia mayor (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes mayores de 75 años, estudio 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) o 2 o CLCR < 60 mL/min cuando se administra Lenalidomida en combinación, debe evaluar cuidadosamente la capacidad de los pacientes para tolerar Lenalidomida en combinación, prestando atención a la edad, el estudio 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 período de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**  
Los agentes enteropeptícos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y dexametasona.

**Anticonceptivos orales**  
No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. Lenalidomida no es un induktor enzimático. En un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, Lenalidomida a diversas concentraciones examinadas, no indujo el CYP1A2, al CYP2B6, al CYP2C19 ni al CYP3A4.

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 induktor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

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

**Digoxina**  
La administración concomitante de 10 mg una vez al día de Lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (Intervalo de Confianza) del 90% [0,52%–26,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en el uso clínico (dosis terapéuticas más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con Lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de digoxina.

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

**Dexametasona**  
La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg 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, dosis al día) o del inhibidor/sustituto moderado de la Gp-P temisulfuron (25 mg) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Lenalidomida (25 mg).

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 induktor 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.

**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%).

**Linfoma de células del manto**

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con Lenalidomida 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 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. Con medida de precaución, y teniendo en cuenta las pautas especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insulina renal, todos los pacientes varones que tomen Lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los períodos de descomiso (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 actividad teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descriptas con talidomida. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico.

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

Lenalidomida no altera la farmacocinética de temisulfuron.