

Myelenz®

Lenalidomida

Cápsulas duras

Vía de administración: VO

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **Myelenz® 5 mg** contiene:

Lenalidomida	5 mg
Lactosa anhidra	299 mg
Celulosa microcristalina	191 mg
Croscarmelosa sódica	25 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Composición de la cápsula: azorrubina laca aluminica (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090), colorante dióxido de titanio (CI 77891), gelatina.

Cada cápsula dura de **Myelenz® 10 mg** contiene:

Lenalidomida	10 mg
Lactosa anhidra	297 mg
Celulosa microcristalina	188 mg
Croscarmelosa sódica	25 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Composición de la cápsula: colorante amarillo de quinolina - DYC N° 10 (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante dióxido de titanio (CI 77891), gelatina.

Cada cápsula dura de **Myelenz® 15 mg** contiene:

Lenalidomida	15 mg
Lactosa anhidra	294,5 mg
Celulosa microcristalina	185,5 mg
Croscarmelosa sódica	25 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Composición de la cápsula: colorante amarillo de quinolina - DYC N°10 (CI 47005), colorante amarillo ocaso (CI 15985), colorante azul brillante (CI 42090), colorante dióxido de titanio (CI 77891), gelatina.

Cada cápsula dura de **Myelenz® 25 mg** contiene:

Lenalidomida	25 mg
Lactosa anhidra	289,5 mg
Celulosa microcristalina	180,5 mg
Croscarmelosa sódica	25 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Composición de la cápsula: colorante dióxido de titanio (CI 77891), gelatina.

PRECAUCIONES

Toxicidad embrio fetal, toxicidad hematológica y tromboembolismo de pulmón.

Toxicidad embrio-fetal

NO USE Myelenz® DURANTE EL EMBARAZO.

La lenalidomida, que es un análogo de la talidomida, puede causar anomalidades en los miembros de las crías de los monos. La talidomida es un agente teratogénico conocido que causa defectos congénitos que pueden tener compromiso vital. Si la lenalidomida se utiliza durante el embarazo, puede causar defectos congénitos o muerte embrio-fetal.

En las mujeres con potencial reproductivo, se deben obtener dos test de embarazo negativos antes del inicio de la terapia con **Myelenz®**. Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar al menos dos métodos de contracepción o practicar la abstinencia heterosexual continua, durante el tratamiento con **Myelenz®** y por cuatro semanas luego de la finalización del tratamiento con **Myelenz®**.

Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia)

La lenalidomida puede causar neutropenia y trombocitopenia significativa. Aproximadamente el 80% de los pacientes con síndrome mielodisplásico con deleción del 5q tuvieron una disminución de la dosis o una prolongación del intervalo interdosis. Un 34% tuvieron una segunda disminución o retraso en la dosis. Los pacientes con síndrome mielodisplásico deben realizarse un hemograma completo con recuento de plaquetas en forma semanal durante las primeras ocho semanas y luego, al menos, en forma mensual. Los pacientes pueden requerir la interrupción de la dosis o reducción de la misma. Los pacientes pueden requerir el uso de derivados de la sangre (como medidas de soporte) y/o factores estimulantes (por ej. Eritropoyetina).

Tromboembolismo venoso

La lenalidomida demostró un aumento en el riesgo significativo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona. Se debe prestar suma atención a los síntomas y signos compatibles con estas patologías, como ser alteraciones en la respiración, dolor de tórax o edema en brazos o piernas. Se desconoce si la anticoagulación profiláctica o la terapia antiplaquetaria, en forma concurrente con lenalidomida pueden disminuir la ocurrencia de la trombosis venosa profunda. La decisión de indicar una terapia profiláctica debe ser tenida en cuenta luego de evaluar los factores de riesgo de cada paciente en particular.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas, análogo de la talidomida.

Código ATC: L04 AX04

INDICACIONES

Mieloma múltiple

Myelenz® en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) que recibieron por lo menos una línea de tratamiento.

Síndrome mielodisplásico

Myelenz® está indicado para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD) con anemia dependiente de transfusiones (riesgo bajo o riesgo intermedio-1) asociados con la deleción del 5q, con o sin otras anomalidades citogenéticas.

Linfoma de células del manto

Myelenz® está indicado en la terapia de pacientes con linfoma de células del manto (LCM), cuya enfermedad progresó o recayó, luego de dos líneas de terapia, una de las cuales debe ser bortezomib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES Mecanismo de acción

La lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas. Lenalidomida inhibe, *in vitro*, la proliferación e induce la apoptosis de ciertas células tumorales (MM, LCM y SMD 5q). La lenalidomida causa un retraso en el crecimiento de los tumores, *in vivo*, incluso del MM. Dentro de las propiedades inmunomoduladoras de la lenalidomida se incluyen la activación de las células T y los natural killer (NK), aumenta el número de la células NKT y la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias (p.ej. factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleukina 6) por parte de los monocitos. En las células del MM, la combinación de lenalidomida y dexametasona, tiene un efecto de sinergia sobre la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis.

Farmacocinética

Absorción

La lenalidomida se absorbe rápidamente luego de la administración oral. Luego de una o múltiples dosis de lenalidomida, en pacientes con MM o SMD, la concentración plasmática máxima ocurre entre 0,5 a 6 horas postdosis. Los estudios farmacocinéticos demostraron que el área bajo la curva (ABC) y la C_{max} son lineales y aumentan en forma proporcional con la dosis. Esquemas de dosis múltiple (el esquema recomendado) no dieron como resultado acumulación de la droga. El ABC de la lenalidomida en pacientes con MM y SMD con función renal normal o con deterioro renal leve (aclaramiento de creatinina \geq 60 ml/min) fue aproximadamente 60% mayor cuando se comparó con hombres voluntarios sanos. La administración de una dosis de lenalidomina (25 mg) a voluntarios sanos con una dieta de alto contenido graso, provocó una disminución en la absorción, de aproximadamente el 20% en el ABC y del 50% en la C_{max}. En los ensayos clínicos, donde se estableció la eficacia y seguridad de la lenalidomida, la droga fue administrada sin tener en cuenta la ingesta de comida. **Myelenz®** puede ser administrada con o sin las comidas. Los análisis farmacocinéticos de otras poblaciones demostraron que la tasa de absorción oral de la lenalidomida en pacientes con LCM, son similares a las observadas en pacientes con MM y SMD.

Distribución

Estudios *in vitro*, con ¹⁴C-lenalidomida demostraron que la unión a proteínas plasmática es de aproximadamente el 30%.

Metabolismo y eliminación

La lenalidomida tiene un metabolismo limitado. El principal componente que circula en sangre es la lenalidomida. Se identificaron dos metabolitos: hidroxí-lenalidomida y N-acetil lenalidomida, los cuales constituyen menos del 5% de los valores de la droga madre circulante. La eliminación es principalmente renal. El aclaramiento renal de lenalidomida excede la tasa de filtración glomerular.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con deterioro renal

Los parámetros farmacocinéticos de lenalidomida fueron estudiados en pacientes con deterioro renal secundario a enfermedades no malignas. En este estudio cinco pacientes con deterioro renal leve (aclaramiento de creatinina 57 - 74 ml/min), seis pacientes con deterioro renal moderado (aclaramiento de creatinina 33 - 46 ml/min), seis pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina 17 - 29 ml/min) y seis pacientes con

enfermedad renal en estado terminal (en diálisis) recibieron una dosis de lenalidomida de 25 mg. Como grupo comparador, se estudiaron siete sujetos sanos de similar edad con función renal normal (aclaramiento de creatinina 83 - 145 ml/min), a quienes también se les administró una dosis de 25 mg de lenalidomida. Cuando el aclaramiento de creatinina disminuyó de deterioro leve a severo, la vida media aumentó y el aclaramiento de la droga disminuyó en forma lineal. Los pacientes con deterioro renal moderado a severo tuvieron un aumento de tres veces la vida media y una disminución entre un 66% a un 75% en el aclaramiento de la droga comparado contra los sujetos sanos. Los pacientes en hemodíálisis tuvieron un aumento aproximadamente entre 4-5 veces, en la vida media y un 80% de disminución en el aclaramiento de la droga, comparados contra los sujetos sanos. Aproximadamente un 40% de la dosis administrada se puede remover del organismo durante una sesión de diálisis. Los pacientes con diagnóstico de MM y con deterioro de la función renal leve, tuvieron un ABC 56% mayor que los pacientes con función renal normal.

Se recomienda el ajuste en la dosis inicial de **Myelenz®** en pacientes con deterioro renal moderado a severo (aclaramiento de creatinina: <60 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes ancianos

No se han realizado estudios para evaluar los parámetros farmacocinéticos de la lenalidomida en ancianos. Los estudios farmacocinéticos incluyeron pacientes entre 39 a 85 años y demostraron que la edad no influyó sobre la disposición de la lenalidomida.

Pacientes con enfermedad hepática

Dentro de los estudios de farmacocinética se incluyeron pacientes con deterioro hepático leve (N=16, bilirrubina total entre 1-1,5 x valor superior de la normalidad (VSN) o ASAT >VSN) y mostraron que el deterioro hepático leve no tiene influencia sobre la disposición de la lenalidomida. No hay datos disponibles en pacientes con deterioro hepático moderado a severo.

Pediatria

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años.

Otros factores

Los análisis de población mostraron que el peso corporal (33-135 kg), sexo, raza y tipo de enfermedad hematológica (MM, SMD y LCM) no tienen efectos clínicamente relevantes sobre el aclaramiento de creatinina en pacientes adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Myelenz® debe administrarse con agua, por vía oral, cada día a la misma hora, con o sin las comidas. Las cápsulas no deben ser abiertas, rotas o masticadas.

Mieloma múltiple

La dosis recomendada de **Myelenz®** es de 25 mg/día; durante 21 días en ciclos de 28 días (7 días de descanso). La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg/día, los días 1 a 4; 9 a 12 y 17 a 20, en ciclos de 28 días durante los primeros cuatro cursos de tratamiento y luego 40 mg/día, los días 1-4, cada 28 días. El tratamiento debe continuar o ser modificado según los hallazgos clínicos y de laboratorio.

Ajuste de dosis - Toxicidad hematológica

Se recomiendan los siguientes lineamientos para ajuste de dosis, (neutropenia o trombocitopenia grado 3 ó 4 u otra toxicidad grado 3 ó 4 que se considere relacionada a la lenalidomida).

RECUESTO DE PLAQUETAS - TROMBOCITOPENIA	
Cuando las plaquetas	Estrategia recomendada
Disminuyen por debajo de 30.000/mm³.	Interrumpir el tratamiento con Myelenz® . Hemogramas semanales.
Vuelven a valores \geq 30.000/mm³	Reiniciar Myelenz® en una dosis de mg/día.
Por cada disminución subsiguiente <30.000/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 30.000/mm³	Reasumir la dosis de Myelenz® en 5 mg menos que la dosis previa. No se deben utilizar dosis menores a 5 mg/día.

RECUESTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (RAN). NEUTROPENIA	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Disminuyen por debajo de 1.000/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz® . Agregar G-CSF. Hemogramas semanales.
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³ (la neutropenia es la única toxicidad)	Reiniciar el tratamiento con Myelenz® a una dosis de 25 mg/día.
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³, pero tienen otra toxicidad	Reiniciar el tratamiento con Myelenz® con una dosis de 15 mg/día.
Por cada subsiguiente disminución <1.000/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³	Reasumir la dosis de Myelenz® en 5 mg menos que la dosis previa. No utilizar dosis menores de 5 mg/día.

Ajuste de dosis-Toxicidad Renal

Se recomienda el ajuste en la dosis inicial de **Myelenz®** en pacientes con deterioro renal moderado a severo (aclaramiento de creatinina: <60 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Otras toxicidades grado 3/4

Por otras toxicidades grado 3/4 que a juicio del médico tratante están relacionadas con **Myelenz®**, se debe suspender el tratamiento hasta que se resuelva la toxicidad a grado \leq 2 y reiniciar la terapia con el nivel de la dosis menor.

Síndrome mielodisplásico

La dosis recomendada de **Myelenz®** es de 10 mg/día. La modificación o continuación de la terapia depende del criterio médico y de los hallazgos del laboratorio.

Ajuste de dosis - Toxicidad hematológica

Se recomiendan los siguientes lineamientos de ajuste de dosis, para pacientes que experimentan trombocitopenia.

Si la trombocitopenia se desarrolla dentro de las cuatro semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg/día.

RECUESTO DE PLAQUETAS	
Valores basales \geq 100.000/mm³	
Cuando las plaquetas	Estrategia recomendada
Disminuyen por debajo de 50.000/mm³	Suspender el tratamiento con Myelenz®
Retornan a valores \geq 50.000/mm³	Reiniciar Myelenz® en una dosis de 5 mg/día.
Valores basales <100.000/mm³	
Cuando las plaquetas	Estrategia recomendada
Caen por debajo del 50% de los valores basales	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Si los valores basales son \geq 60.000/mm³ y retornan a \geq 50.000/mm³.	Reiniciar Myelenz® con 5 mg/día.
Si los valores basales son <60.000/mm³ y retornan a \geq 30.000/mm³.	Reiniciar Myelenz® con 5 mg/día.

Si la trombocitopenia se desarrolla luego de 4 semanas de iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg/día en pacientes con SMD.	
Cuando las plaquetas	Estrategia recomendada
<30.000 o <50.000/mm³ con transfusión de plaquetas.	Suspender el tratamiento con Myelenz®
Retornan a valores \geq 30.000/mm³ (sin falla hemostática).	Reiniciar el tratamiento con 5 mg/día
Si el paciente desarrolla trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg/día en el SMD.	
Cuando las plaquetas	Estrategia recomendada
<30.000 o <50.000/mm³ con transfusión de plaquetas.	Suspender el tratamiento con Myelenz®
Retornan a valores \geq 30.000/mm³ (sin falla hemostática).	Reiniciar el tratamiento con 2,5 mg/día

Si el paciente desarrolla neutropenia dentro de las cuatro semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg de **Myelenz®** en el SMD.

RAN	
Valores basales RAN \geq 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 750/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Valores basales RAN < 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 500/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Si la neutropenia se desarrolla luego de 4 semanas del inicio del tratamiento con Myelenz® con una dosis de 10 mg/día en el SMD.	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
<500/mm³ por \geq 7 días o <500/mm³ asociado con fiebre (\geq 38,5 °C).	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Si la neutropenia se desarrolla durante el tratamiento con una dosis de 5 mg/día en el SMD.	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
<500/mm³ por \geq 7 días o <500/mm³ asociado con fiebre (\geq 38,5 °C).	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 2,5 mg/día.

RAN	
Valores basales RAN \geq 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 750/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Valores basales RAN < 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 500/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Si la neutropenia se desarrolla luego de 4 semanas del inicio del tratamiento con Myelenz® con una dosis de 10 mg/día en el SMD.	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
<500/mm³ por \geq 7 días o <500/mm³ asociado con fiebre (\geq 38,5 °C).	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.

RAN	
Valores basales RAN \geq 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 750/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Valores basales RAN < 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 500/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Si la neutropenia se desarrolla durante el tratamiento con una dosis de 5 mg/día en el SMD.	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
<500/mm³ por \geq 7 días o <500/mm³ asociado con fiebre (\geq 38,5 °C).	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 2,5 mg/día.

Si la neutropenia se desarrolla durante el tratamiento con una dosis de 5 mg/día en el SMD.

RAN	
Valores basales RAN \geq 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 750/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 1.000/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Valores basales RAN < 1.000/mm³	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Caen por debajo de 500/mm³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 5 mg/día.
Si la neutropenia se desarrolla durante el tratamiento con una dosis de 5 mg/día en el SMD.	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
<500/mm³ por \geq 7 días o <500/mm³ asociado con fiebre (\geq 38,5 °C).	Interrumpir el tratamiento con Myelenz®
Vuelven a valores \geq 500/mm³	Reiniciar Myelenz® con una dosis de 2,5 mg/día.

Si la neutropenia se desarrolla durante el tratamiento con una dosis de 5 mg/día en el SMD.

Otras toxicidades grado 3/4 en el SMD

En caso de toxicidad grado 3/4 que evaluado por el médico tratante está relacionado con **Myelenz®**, se debe suspender el tratamiento y reestablecer según la discreción del médico tratante a una dosis más baja cuando la toxicidad vuelva a un grado \leq 2.

Linfoma de células del manto

La dosis de **Myelenz®** recomendada en el tratamiento del LCM es de 25 mg/día, durante 21 días en ciclos de 28 días

(descanso de una semana) en pacientes con enfermedad en recaída o refractaria. El tratamiento debe continuar hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La continuación de la terapia, la modificación o suspensión se realizará basándose en criterios médicos y hallazgos de laboratorio. **Ajuste de dosis - Toxicidad hematológica**

TROMBOCITOPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO RECUESTO DE PLAQUETAS	
Cuando las plaquetas	Estrategia recomendada
Disminuyen por debajo de 50.000/mm ³	Interrumpir el tratamiento con Myelenz [®] . Realizar Hemogramas semanales.
Vuelven a valores ≥50.000/mm ³	Reiniciar Myelenz [®] con una dosis 5 mg menor que la dosis previa. No usar dosis por debajo de 5 mg/día.
NEUTROPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO RECUESTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	
Cuando los neutrófilos	Estrategia recomendada
Disminuyen por debajo de 1.000/mm ³ por al menos 7 días o	Interrumpir el tratamiento con Myelenz [®] . Realizar Hemogramas semanales.
Disminuyen por debajo de 1.000/mm ³ asociado con fiebre (≥38 °C) o	
Disminuye por debajo de 500/mm ³	
Vuelven a valores ≥1.000/mm ³	Reasumir la dosis de Myelenz [®] en 5 mg menos que la dosis previa. No utilizar dosis menores de 5 mg/día.

Otras toxicidades grado 3/4 en el tratamiento del LCM Se deberá suspender el tratamiento con **Myelenz**[®] en pacientes con toxicidad grado 3/4 relacionada con la lenalidomida. Se podrá reiniciar el mismo, según el criterio médico, con una dosis mas baja cuando la toxicidad sea grado ≤2. **Dosis de inicio en pacientes con deterioro renal en MM, SMD y LCM.**

La lenalidomida se excreta principalmente, sin cambios, por los riñones. De forma tal que se deben realizar modificaciones en la dosis de inicio de **Myelenz**[®] en pacientes con deterioro renal de moderado a severo y en pacientes en diálisis. Las siguientes recomendaciones se basan en datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes con deterioro renal (sin patología oncológica o hematológica) por lo cual se recomienda modificación de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina <60 ml/min. No se estudiaron pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 11 ml/min (sin terapia de diálisis) o con menos de 7 ml/min en diálisis. En la tabla siguiente se muestran las dosis de inicio para pacientes con daño renal en la terapia para MM, SMD; LCM.

Categoría	Función renal (Cockcroft-Gault) Aclaramiento de Creatinina	Dosis en MM y LCM	Dosis en SMD
Deterioro renal moderado	30 – 60 ml/min	10 mg/día	5 mg/día
Deterioro renal severo	<30 ml/min (sin diálisis)	15 mg/cada 48 horas	2,5 mg/día
Enfermedad renal en estadio terminal	<30 ml/min (en diálisis)	5 mg/día. Los días de diálisis, se administra la medicación luego de la diálisis.	2,5 mg/día. Los días de diálisis, se administra la medicación luego de la diálisis.

CONTRAINDICACIONES

Myelenz[®] ESTÁ CONTRAINDICADO EN EL EMBARAZO.

La lenalidomida puede causar daño fetal cuando se lo administra a las mujeres embarazadas. Se observaron defectos en los miembros de crías de monos, cuando las hembras recibieron la lenalidomida durante la organogénesis. Estos defectos fueron observados con todos los niveles de dosis. Por los resultados en los estudios en monos y la estructura similar de la lenalidomida con respecto a la talidomina, una droga teratogénica, la lenalidomina está contraindicada en mujeres que están embarazadas y en aquellas capaces de quedar embarazadas. Si la droga se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras esta en tratamiento con la droga, se debe informar a la paciente los potenciales riesgos para el feto.

Reacciones alérgicas

Lenalidomida está contraindicado en pacientes que tuvieron reacciones de hipersensibilidad a la droga (p.ej. síndrome de Stevens Jonson, necrólisis tóxica epidérmica).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad embrio fetal

Myelenz[®] es un análogo de la talidomida y está contraindicada durante el embarazo. Talidomida es una droga con conocido potencial teratogénico y que causa defectos en el nacimiento con compromiso vital o la muerte embrio fetal. Estudios en monos evidenciaron que la lenalidomida produce malformaciones en la crías de la hembras que recibieron la droga durante la organogénesis.

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo por lo menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con **Myelenz**[®], durante el tratamiento, durante la interrupción de la terapia y por lo menos 4 semanas luego de la finalización del tratamiento.

Las mujeres deben comprometerse a practicar la abstención de relaciones sexuales heterosexuales o a utilizar dos métodos anticonceptivos confiables, desde por lo menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con **Myelenz**[®], durante el tratamiento, la interrupción de la dosis y por lo menos cuatro semanas luego de la finalización del tratamiento con **Myelenz**[®].

Antes de iniciar el tratamiento con **Myelenz**[®], se deben tener dos test de embarazo negativos, uno que debe realizarse entre el décimo y el décimo cuarto día y el restante 24 horas antes de iniciar el tratamiento con **Myelenz**[®]. Luego se debe solicitar en forma semanal, durante el primer mes de tratamiento. Se sugiere un control mensual en las mujeres con ciclos regulares y cada dos semanas en las mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que reciben esta droga. Por este motivo los hombres siempre deben utilizar preservativos durante cualquier contacto sexual con mujeres con potencial reproductivo mientras estén en tratamiento con lenalidomida y por lo menos 28 días luego de la suspensión del **Myelenz**[®]. Esta recomendación incluye a los pacientes que fueron sometidos a una vasectomía. Los pacientes en tratamiento con **Myelenz**[®] no deben donar esperma.

Donación de sangre

Los pacientes no pueden donar sangre mientras estén en tratamiento con **Myelenz**[®] y por los menos un mes después de la discontinuación de la droga, porque, la sangre la podría recibir una mujer embarazada cuyo feto no debe ser expuesto a la lenalidomida.

Toxicidad hematológica

Lenalidomida puede causar trombocitopenia y neutropenia significativa. Los pacientes con diagnóstico de SMD y en tratamiento con **Myelenz**[®] deben realizarse hemograma completo en forma semanal durante las primeras ocho semanas de tratamiento y luego, por lo menos, en forma mensual. Mientras que los pacientes con diagnóstico de MM deben realizarse controles (hemogramas completos) cada dos semanas durante las primeras doce semanas y luego en forma mensual. Los pacientes con diagnóstico de LCM, deben realizarse controles hematológicos en forma semanal los primeros 28 días, luego cada dos semanas durante el segundo al cuarto ciclo y luego en forma mensual.

En los ensayos clínicos, un 80% de los pacientes con diagnóstico de SMD pudieron requerir una interrupción y/o disminución de la dosis, por toxicidad hematológica grado 3/4. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, el tiempo medio al inicio fue de 42 días (rango =14 a 411 días) y el tiempo medio a la recuperación fue de 17 días (rango =2 a 170 días). El 54% de los pacientes desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, con un tiempo medio de inicio de 28 días (rango =8 a 290 días) y con una recuperación de 22 días (rango =5 a 224 días).

En un análisis combinado de estudios clínicos de pacientes con MM, la toxicidad hematológica grado 3 y 4 fue más frecuente en los pacientes tratados con la combinación de lenalidomida y dexametasona, que con dexametasona sola.

En los pacientes con LCM, se reportó neutropenia grado 3 o 4 en el 43% de los pacientes y trombocitopenia en el 28 %.

Tromboembolismo venoso

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos (fundamentalmente la trombos venosa profunda (TVP) y embolia de pulmón (TEP)) en pacientes con MM tratados con lenalidomida (terapia de combinación) y en pacientes con SMD y LCM tratados con lenalidomida únicamente.

En un ensayo clínico, en pacientes con MM, se reportó un aumento significativo del riesgo de TVP y TEP, se recibieron como terapia lenalidomida y dexametasona. Se desconoce si la profilaxis de anticoagulación o el tratamiento anti agregación plaquetaria en conjunción con lenalidomida puede disminuir la probabilidad de tromboembolismo venoso. La decisión de las medidas de profilaxis debe tenerse en cuenta luego de la evaluación individual de cada paciente.

Segundos tumores

Los pacientes con MM que fueron tratados con lenalidomida, en estudios donde también recibieron melfalán y trasplante de células madre tuvieron una mayor incidencia de segundos primarios, particularmente leucemia mielocítica aguda y linfoma de Hodgkin en comparación con los pacientes en la rama control, que recibieron un tratamiento similar, pero sin lenalidomida. Se debe tomar en cuenta, en pacientes que son candidatos a recibir lenalidomida, el potencial beneficio de la droga, como el riesgo de segundos primarios.

Toxicidad hepática

Se reportó en pacientes tratados con Lenalidomida en combinación con dexametasona episodios de falla hepática, incluso fatales.

En ensayos clínicos, el 15% de los pacientes experimentaron toxicidad hepática; el 2% de los pacientes con MM y el 1% con SMD, experimentaron eventos serios. Se desconoce el mecanismo por el cual la lenalidomida produce hepatotoxicidad. Como factores de riesgo se pueden citar: enfermedad viral, aumento basal en las enzimas hepáticas y medicaciones concomitante con toxicidad hepática. Ante la elevación de estas enzimas se debe suspender el **Myelenz**[®]. Se puede considerar el reinicio de la lenalidomida, con dosis menores, ante la normalización de la enzimas hepáticas.

Reacciones alérgicas

Se han reportado angioedema y reacciones dermatológicas serias (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica). Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupciones grado 4 que recibieron talidomida, no deben recibir **Myelenz**[®]. Se debe considerar la interrupción o suspensión de **Myelenz**[®] cuando se presenten erupciones grado 2 - 3. **Myelenz**[®] se debe discontinuar ante episodios de angioedema, erupción grado 4, erupción exfoliativa o bullosa o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis tóxica epidérmica. No se recomienda el reinicio de la medicación luego de los episodios citados.

Myelenz[®] contiene lactosa. Se debe calcular el riesgo/ beneficio en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Síndrome de lisis tumoral

Se reportaron episodios de síndrome de lisis tumoral (algunos fatales) en pacientes tratados con lenalidomida. Los factores de riesgo son tumores de alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados frecuentemente y tomar las medidas pertinentes.

Reacción de exacerbación del tumor (tumor flare)

Se describió durante los ensayos clínicos - LLC y linfoma - la reacción de exacerbación del tumor (tumor flare) la que se caracteriza por dolor a la palpación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción. No se recomienda el uso de lenalidomida en pacientes con LLC fuera de ensayos clínicos. Se recomienda, en pacientes con LCM, el monitoreo y evaluación de la reacción de exacerbación del tumor, ya que esta reacción puede mimetizar la progresión de enfermedad. En los ensayos clínicos en pacientes con LCM, el 10% de los pacientes experimentaron reacción de exacerbación del tumor, que fueron grado 1 o 2. Todos estos eventos se reportaron en el primer ciclo y un paciente lo repitió en el ciclo 11. De acuerdo al criterio de los médicos, se podría continuar con el tratamiento con lenalidomida, sin interrupción o modificación. Los pacientes con toxicidad grado 1 y 2, pudieron ser tratados con corticoides, anti inflamatorios no esteroides y/o analgésicos narcóticos. En aquellos pacientes con toxicidad grado 3 o 4, se recomienda la suspensión del tratamiento con lenalidomida hasta que la reacción de exacerbación del tumor regresa a ≤grado 1. Los pacientes, ante la toxicidad grado 3 o 4, pueden recibir el mismo tratamiento que los pacientes con grado 1 o 2.

INTERACCIONES

Los resultados de estudios *in vitro* demostraron que la lenalidomida no es metabolizada, ni inhibe o induce a la citocromo P450, lo que sugiere que la lenalidomida no sería sustrato de procesos metabólicos a nivel de esta enzima, ni tendría interacciones metabólicas a este nivel.

Estudios *in vitro* demostraron que lenalidomida no es sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), proteína de resistencia a múltiples drogas (MRP), transportadores como MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT, OAT1 Y OAT3), transportadores de polipeptidos aniónicos orgánicos 1B1 (OATP1B1 O OATP2), transportador de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2), proteína de extrusión de toxinas y multidrogas (OCTN1 y OCTN2) y nueva transportadora de cationes orgánicos (OCTN1 y OCTN2).

In vitro, la lenalidomida es un sustrato, pero no un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp).

Efectos de la dexametasona

La co-administración de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la lenalidomida (dosis múltiples) en una dosis de 25 mg.

Digoxina

Cuando la digoxina se administra con múltiples dosis de lenalidomida (10 mg/día) la C_{max} y área bajo la curva (ABC)_{0 - ∞} aumentan en un 14%. Por tal motivo se recomienda un monitoreo periódico de los valores plasmáticos de la digoxina, de acuerdo con el juicio médico y basados en los estándares de la práctica clínica.

Warfarina

La administración de múltiples dosis de lenalidomida (10 mg/día) con una única dosis de warfarina no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de la lenalidomida ni sobre la R y S warfarina. Se observaron cambios en los parámetros de coagulación (p.ej. RIN), pero estos cambios no se modificaron con la administración concurrente de lenalidomida. No se sabe si hay interacción entre la warfarina y la dexametasona. Se recomienda un estrecho monitoreo de los pacientes con MM que estén medicados en forma concomitante con warfarina y lenalidomida.

Terapias concomitantes

Deben ser utilizadas con precaución en pacientes con MM en tratamiento con lenalidomida y dexametasona, terapias concomitantes que aumenten el riesgo de trombosis como agentes estimulantes de la eritropoyesis u otras sustancias que acrecientan el riesgo de trombosis, como ser los estrógenos.

CARGINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida. Lenalidomida no fue mutagénica en test bacterianos (Ames), ni indujo aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos periféricos o mutaciones en el locus de la timidina quinasa de las células L5178Y del linfoma de ratón. Lenalidomida no aumento la transformación morfológica en el ensayo de embriones de hámster sirio o indujo micronúcleos en los eritrocitos policromático de la médula ósea de las ratas macho. Estudios en ratas de fertilidad y desarrollo de embriones temprano, administrando lenalidomida 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg, basándose en el área de superficie corporal), no produjo toxicidad en los padres y no tuvo efectos sobre la fertilidad.

EMBARAZO

Categoría X

Contraindicado durante el embarazo

Lenalidomida puede causar daño embrio fetal cuando se administra a mujeres embarazadas y está contraindicado durante el embarazo. La lenalidomida es un análogo de la talidomida.

La talidomida es teratogénico para los humanos e induce en una alta frecuencia defectos severos de nacimiento y con compromiso vital, como amelia (ausencia de miembros), hipoplasticidad de los huesos, focomelia (miembros cortos), ausencia de huesos, anomalías en el oído externo (anotia, micropinia, ausencia o disminución del tamaño de los canales auditivos externos), parálisis facial, anomalías en los ojos (anoftalmos, microftalmos) y defectos cardiacos congénitos. También se documentaron malformaciones en el tracto digestivo, tracto urinario y genitales. Se reportó una tasa de mortalidad del 40% en los recién nacidos. Lenalidomida causó defectos en los miembros similares a los producidos por talidomida en las crías de monos. Se debe comunicar a las pacientes los riesgos potenciales para el feto si la mujer se embaraza durante el tratamiento. Ante esta situación se debe suspender la droga inmediatamente. Se debe realizar una interconsulta a la brevedad con un obstetra con experiencia en toxicidad reproductiva para una evaluación y consejo.

CUALQUIER SOSPECHA DE EXPOSICIÓN FETAL A **Myelenz**[®] DEBE INFORMARSE A LA ANMAT AL TELÉFONO 4340-0866 Y/O AL CORREO ELECTRÓNICO snfv@anmat.gov.ar Y AL LABORATORIO BIOPROFARMA BAGÓ AL TELÉFONO 4016-6200 Y/O AL CORREO ELECTRÓNICO: farmacovigilancia@bioprofarma.com

Datos animales

Se reportó en crías de monos, que fueron expuestas a la lenalidomida durante la organogénesis, defectos en los miembros similares a la talidomida. La exposición de los monos (ABC) en la dosis más baja fue 0.17 veces la exposición en los humanos en la máxima dosis recomendada de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas preñadas con una exposición entre 20 y 200 veces la máxima dosis recomendada en los humanos respectivamente, produjo toxicidad letal embrionaria en los conejos pero no tuvo efectos adversos reproductivos en las ratas. Se llevaron a cabo estudios de desarrollo pre y pos natal en ratas, que recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. Este ensayo reveló pocos efectos adversos en las crías de ratas tratadas con lenalidomida hasta una dosis de 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg, basándose en el área de superficie corporal). Se observó en las crías machos un ligero retraso en la maduración sexual y en las crías hembras una disminución en la ganancia de peso durante la gestación, cuando se reprodujeron con crías macho. Como con la talidomida, el modelo de ratas no puede responder adecuadamente el espectro completo de los efectos embrio fetal de los humanos.

LACTANCIA

No se sabe si esta droga se excreta por la leche humana. Habida cuenta de que muchas drogas se excretan por esta vía y por los potenciales riesgos para los lactantes, se debe tomar la decisión si interrumpir con la medicación o discontinuar la lactancia, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

USO PEDIÁTRICO

No se demostró la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

USO GERIÁTRICO

Lenalidomida se utilizó en pacientes con MM con edades de 86 años. De los 703 pacientes con MM que fueron tratados en ensayos clínicos, el 45% de ellos tenía 65 o más años, el 12% más de 75 años. El porcentaje de pacientes de 65 o más años no fue diferente entre las ramas de tratamiento de lenalidomida/

dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que fueron tratados con lenalidomida/dexametasona, el 46% tenían 65 o más años. En estos estudios los pacientes >65 años experimentaron con mayor frecuencia episodios de TVP, TEP, fibrilación auricular y falla renal, comparándolos con los pacientes ≤65 años. Se utilizó lenalidomida en pacientes de 95 años con diagnóstico de SMD 5q. Un estudio realizado en 148 pacientes con SMD 5q, 38% tenían 65 o más años y el 33% 75 o más años. Si bien la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años con respecto a los menores, la frecuencia de eventos adversos serios fue mayor en pacientes mayores de 65 años (54% vs. 33%). Además, los pacientes mayores de 65 años tuvieron que discontinuar el tratamiento en una frecuencia mayor que los menores de 65 años (27% vs. 16%). No se observó diferencia en la eficacia entre ambos grupos etarios.

En los pacientes con LCM, se incluyeron pacientes mayores de 75 años. En 134 pacientes con LCM, el 63% tenían 65 o más años, mientras el 22% tuvieron 75 o más años. La frecuencia global de eventos adversos fue similar entre ambos grupos etarios (98% vs. 100%). La incidencia global de eventos adversos grado 3 y 4, también, fue similar en estos grupos (79% vs. 78%). La frecuencia de eventos adversos serios fue mayor en pacientes mayores de 65 años con respecto a los pacientes más jóvenes (55% vs. 41%). No se observó diferencia en la eficacia entre ambos grupos etarios. Hay que tener en cuenta que los pacientes mayores tienen una disminución en la función renal, por tal motivo, se debe tener en cuenta esta situación para seleccionar la dosis. Se debe monitorear la función renal.

Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES".

Mujeres

Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES".

POBLACIONES ESPECIALES

Deterioro renal

Habida cuenta que la lenalidomida se excreta sin cambios por vía renal, se recomienda ajuste en la dosis de inicio de **Myelenz** para lograr una apropiada exposición a la droga en pacientes con deterioro renal moderado (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) o deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y en pacientes en diálisis.

Deterioro hepático

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro hepático. La eliminación de la lenalidomida, sin cambios, es fundamentalmente por vía renal.

REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito con el uso de lenalidomida las siguientes reacciones adversas:

- . Neutropenia y trombocitopenia
- . Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
- . Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC
- . Segundos primarios
- . Toxicidad hepática
- . Reacciones alérgicas
- . Síndrome de lisis tumoral
- . Reacción de exacerbación del tumor

Habida cuenta de que los ensayos clínicos son realizados y controlados bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas reportadas en estos no se pueden comparar con otras tasas de otros ensayos clínicos y no puede reflejar la frecuencia observada en la práctica clínica.

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple

Los datos que se reportan a continuación fueron obtenidos de 703 pacientes quienes recibieron por lo menos una dosis de lenalidomida/dexametasona (353 pacientes) o fueron tratados con dexametasona/placebo (350 pacientes).

En la rama de lenalidomida/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron una interrupción en una dosis, con o sin una disminución de la dosis de lenalidomida vs. 199 pacientes (57%) en el grupo de placebo/dexametasona. Del primer grupo, el 50% tuvieron otra interrupción del tratamiento con o sin disminución de la dosis vs. el 21% en la rama de placebo/dexametasona. La mayoría de los eventos grado 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de lenalidomida/dexametasona.

REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS EN ≥5% DE LOS PACIENTES Y CON UNA DIFERENCIA ≥2% ENTRE LA RAMA DE LENALIDOMIDA/DEXAMETASONA VS. PLACEBO/DEXAMETASONA

Órgano	Lenalidomida/ dexametasona (N = 353) N (%)	Placebo/ dexametasona (N = 350) N (%)
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	149 (42,2)	22 (6,3)
Anemia	111 (31,4)	83 (23,7)
Trombocitopenia	76 (21,5)	37 (10,6)
Leucopenia	28 (7,9)	4 (1,1)
Linfopenia	19 (5,4)	5 (1,4)
Desórdenes generales y del sitio de administración		
Fatiga	155 (43,9)	146 (41,7)
Pirexia	97 (27,5)	82 (23,4)
Edema periférico	93 (26,3)	74 (21,1)
Dolor de pecho	29 (8,2)	20 (5,7)
Letargia	24 (6,8)	8 (2,3)
Desórdenes gastrointestinales		
Constipación	143 (40,5)	74 (21,1)
Diarrea	136 (38,5)	96 (27,4)
Náuseas	92 (26,1)	75 (21,4)
Vómitos	43 (12,2)	33 (9,4)
Dolor abdominal	35 (9,9)	22 (6,3)
Xerostomía	25 (7,1)	13 (3,7)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Calambres musculares	118 (33,4)	74 (21,1)
Dolor de espalda	91 (25,8)	65 (18,6)
Dolor óseo	48 (13,6)	39 (11,1)
Dolor en miembros	42 (11,9)	32 (9,1)
Desórdenes en el sistema nervioso		
Vértigo	82 (23,2)	59 (16,9)
Temblor	75 (21,2)	26 (7,4)
Disgeusia	54 (15,3)	34 (9,7)
Hipoestesia	36 (10,2)	25 (7,1)
Neuropatía	23 (6,5)	13 (3,7)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea	83 (23,5)	60 (17,1)
Nasofaringitis	62 (17,6)	31 (8,9)
Faringitis	48 (13,6)	33 (9,4)
Bronquitis	40 (11,3)	30 (8,6)
Infecciones e infestaciones		
Infección en el tracto respiratorio superior	87 (24,6)	55 (15,7)
Neumonía	48 (13,6)	29 (8,3)
Infección en el tracto urinario	30 (8,5)	19 (5,4)
Sinusitis	26 (7,4)	16 (4,6)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción	75 (21,2)	33 (9,4)
Diáforesis	35 (9,9)	25 (7,1)
Secedad de la piel	33 (9,3)	14 (4,0)
Prurito	27 (7,6)	18 (5,1)
Desórdenes del metabolismo y la nutrición		
Anorexia	55 (15,6)	34 (9,7)
Hipocalcemia	48 (13,6)	21 (6,0)
Hipocalcemia	31 (8,8)	10 (2,9)
Disminución en el apetito	24 (6,8)	14 (4,0)
Deshidratación	23 (6,5)	15 (4,3)
Hipomagnesemia	24 (6,8)	10 (2,9)
Investigaciones		
Disminución de peso	69 (19,5)	52 (14,9)
Desórdenes oculares		
Visión borrosa	61 (17,3)	40 (11,4)
Desórdenes Vasculares		
Trombosis venosa profunda	33 (9,3)	15 (4,3)
Hipertensión	28 (7,9)	20 (5,7)
Hipotensión	25 (7,1)	15 (4,3)

REACCIONES ADVERSAS GRADO 3/4 REPORTADAS EN ≥2% DE LOS PACIENTES Y CON UNA DIFERENCIA ≥1% ENTRE LA RAMA DE LENALIDOMIDA/DEXAMETASONA VS. PLACEBO/DEXAMETASONA.

Órgano	Lenalidomida/ dexametasona (N = 353) N (%)	Placebo/ dexametasona (N = 350) N (%)
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	118 (33,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia	43 (12,2)	22 (6,3)
Anemia	35 (9,9)	20 (5,7)
Leucopenia	14 (4,0)	1 (0,3)
Linfopenia	10 (2,8)	4 (1,1)
Neutropenia febril	8 (2,3)	0 (0,0)
Desórdenes generales y del sitio de administración		
Fatiga	23 (6,5)	17 (4,9)
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	11 (3,1)	4 (1,1)
Constipación	7 (2)	1 (0,3)
Náuseas	6 (1,7)	2 (0,6)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Debilidad muscular	20 (5,7)	10 (2,9)
Desórdenes en el sistema nervioso		
Sincope	10 (2,8)	3 (0,9)
Vértigo	7 (2)	3 (0,9)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		

Embolia pulmonar	14 (4,0)	3 (0,9)
Distress respiratorio	4 (1,1)	0 (0,0)
Infecciones & infestaciones		
Neumonía	30 (8,5)	19 (5,4)
Infección en el tracto urinario	5 (1,4)	1 (0,3)
Desórdenes del metabolismo y la nutrición		
Hipocalcemia	17 (4,8)	5 (1,4)
Hipocalcemia	13 (3,7)	6 (1,7)
Hipofosfatemia	9 (2,5)	0 (0,0)
Desórdenes cardiacos		
Fibrilación auricular	13 (3,7)	4 (1,1)
Taquicardia	6 (1,7)	1 (0,3)
Falla cardiaco congestiva	5 (1,4)	1 (0,3)
Desórdenes oculares		
Cataratas	6 (1,7)	1 (0,3)
Catarata unilateral	5 (1,4)	0 (0,0)
Desórdenes vasculares		
Trombosis venosa profunda	29 (8,2)	12 (3,4)
Desórdenes psiquiátricos		
Depresión	10 (2,8)	6 (1,7)

REACCIONES ADVERSAS SERIAS REPORTADAS EN ≥1% DE LOS PACIENTES CON UNA DIFERENCIA ≥1% ENTRE LA RAMA DE LENALIDOMIDA/DEXAMETASONA VS. PLACEBO/DEXAMETASONA.

Órgano	Lenalidomida/ dexametasona (N = 353) N (%)	Placebo/ dexametasona (N = 350) N (%)
Desórdenes de la sangre y sistema linfático		
Neutropenia febril	6 (1,7)	0 (0,0)
Desórdenes vasculares		
Trombosis venosa profunda	26 (7,4)	11 (3,1)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor óseo	4 (1,1)	0 (0,0)
Desórdenes en el sistema nervioso central		
Accidente cerebro vascular	7 (2,0)	3 (0,9)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		
Embolia pulmonar	13 (3,7)	3 (0,9)
Infecciones & infestaciones		
Neumonía	33 (9,3)	21 (6)
Desórdenes cardiacos		
Fibrilación auricular	11 (3,1)	2 (0,6)
Falla cardiaco congestivo	5 (1,4)	0 (0,0)
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	6 (1,7)	2 (0,6)

La duración media de tratamiento de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona fue de 44 semanas, mientras que la exposición de placebo/dexametasona fue de 23 semanas. Este hecho debe ser tomado en consideración cuando se comparan la frecuencia de los eventos adversos entre ambos grupos de tratamiento.

Tromboembolismo venoso y embolia pulmonar

Se reportó TVP como reacción adversa seria en el 7,4% de los pacientes o grados 3/4 en el 8,2% en el grupo de pacientes que recibieron lenalidomida/dexametasona vs. 3,1 y 3,4% en el grupo de placebo/dexametasona (reacción adversa seria y grado 3/4; respectivamente). Mientras, que la discontinuación del tratamiento por estas reacciones adversas fue similar en ambos grupos. Se comunicó TEP, como reacción adversa seria, incluyendo grado 3/4 en el 3,7% de los pacientes de la rama de lenalidomida/dexametasona vs. el 0,9% en el grupo de pacientes que recibió placebo/dexametasona. La discontinuación del tratamiento por esta toxicidad, fue similar entre ambas ramas.

Otras reacciones adversas

En estos estudios clínicos con lenalidomida en pacientes con MM, las siguientes reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia ≥1% y al menos en el doble que los reportados en el grupo de placebo.

- . Desórdenes de la sangre y sistema linfático: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune.
- . Desórdenes cardiacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.
- . Desórdenes endocrinos: hirsutismo
- . Desórdenes oculares: ceguera, hipertensión ocular
- . Desórdenes gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia
- . Desórdenes generales y en el sitio de administración: malestar

Investigaciones: test de función hepática anormales, aumento en la ALAT

- . Desórdenes psiquiátricos: cambios en el humor, alucinaciones, pérdida de la libido
- . Desórdenes del sistema nervioso: isquemia cerebral
- . Desórdenes del sistema reproductivo y mamario: disfunción eréctil
- . Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: tos, ronquera
- . Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación dérmica.

Experiencia clínica en pacientes con SMD

Un total de 148 pacientes recibieron al menos una dosis de lenalidomida de 10 mg. Se reportó, al menos, un evento adverso en todos los pacientes. Los eventos adversos más frecuentes fueron los relacionados con el sistema linfático y la sangre, desórdenes de la piel y tejido subcutáneo, desórdenes gastrointestinales y desórdenes generales y del sitio de administración. Los eventos adversos más reportados fueron: trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). También fueron frecuentes: diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupciones (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148).

En los estudios de una sola rama, no siempre es posible distinguir entre los eventos adversos y los eventos relacionados con la droga.

RESUMEN DE LOS EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS EN ≥5% DE LOS PACIENTES TRATADOS CON LENALIDOMIDA CON SMD Y DELECCIÓN DEL 5Q.

Órgano	10 mg/dosis 10 mg
Pacientes con al menos un evento adverso N = 148 (%)	
Desórdenes de la sangre y sistema linfático	
Trombocitopenia	91 (61,5)
Neutropenia	87 (58,8)
Anemia	17 (11,5)
Leucopenia	12 (8,1)
Neutropenia febril	8 (5,4)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	
Prurito	62 (41,9)
Erupción	53 (35,8)
Piel seca	21 (14,2)
Contusión	12 (8,1)
Sudoración nocturna	12 (8,1)
Diáforesis	10 (6,8)
Equimosis	8 (5,4)
Eritema	8 (5,4)
Desórdenes gastrointestinales	
Diarrea	72 (48,6)
Constipación	35 (23,6)
Náuseas	35 (23,6)
Dolor abdominal	18 (12,2)
Vómitos	15 (10,1)
Dolor en el abdomen superior	12 (8,1)
Xerostomía	10 (6,8)
Heces blandas	9 (6,1)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Nasofaringitis	34 (23)
Tos	29 (19,6)
Disnea	25 (16,9)
Faringitis	23 (15,5)
Epistaxis	22 (14,9)
Disnea de ejercicio	10 (6,8)
Rinitis	10 (6,8)
Bronquitis	9 (6,1)
Desórdenes generales y en el sitio de administración	
Fatiga	46 (31,1)
Pirexia	31 (20,9)
Edema periférico	30 (20,3)
Astenia	22 (14,9)
Edema	15 (10,1)
Dolor	10 (6,8)
Temblores	9 (6,1)
Dolor de pecho	8 (5,4)
Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo	
Artralgia	32 (21,6)
Dolor de espalda	31 (20,9)
Calambres musculares	27 (18,2)
Dolor en miembros inferiores	16 (10,8)
Mialgia	13 (8,8)
Edema periférico	12 (8,1)
Desórdenes del sistema nervioso	
Vértigo	29 (19,6)
Cefalea	29 (19,6)
Hipoestesia	10 (6,8)
Disgeusia	9 (6,1)
Neuropatía periférica	8 (5,4)
Infecciones e infestaciones	
Infección en el tracto respiratorio superior	22 (14,9)
Neumonía	17 (11,5)
Infección en el tracto urinario	16 (10,8)
Sinusitis	12 (8,1)
Celulitis	8 (5,4)
Desórdenes del metabolismo y nutrición	
Hipocalcemia	16 (10,8)
Anorexia	15 (10,1)
Hipomagnesemia	9 (6,1)
Investigaciones	
Aumento ALAT	12 (8,1)

Desórdenes psiquiátricos	
Insomnio	15 (10,1)
Depresión	8 (5,4)
Desórdenes renales y urinarios	
Disuria	10 (6,8)
Desórdenes vasculares	
Hipertensión	9 (6,1)
Desórdenes endocrinos	
Hipotiroidismo adquirido	10 (6,8)
Desórdenes cardiacos	
Palpitaciones	8 (5,4)

EVENTOS ADVERSOS GRADO 3 Y 4 MÁS FRECUENTES INDEPENDIEMENTE DE LA RELACIÓN CON LA DROGA EN ESTUDIO

Término	10 mg (N = 148) (%)
Pacientes con al menos un evento adverso grado 3/4	131 (88,5)
Neutropenia	79 (53,4)
Trombocitopenia	74 (50)
Neumonía	11 (7,4)
Erupción	10 (6,8)
Anemia	9 (6,1)
Leucopenia	8 (5,4)
Fatiga	7 (4,7)
Disnea	7 (4,7)
Dolor de espalda	7 (4,7)
Neutropenia febril	6 (4,1)
Náuseas	6 (4,1)
Diarrea	5 (3,4)
Pirexia	5 (3,4)
Sepsis	4 (2,7)
Vértigo	4 (2,7)
Granulocitopenia	3 (2)
Dolor de pecho	3 (2)
Embolismo pulmonar	3 (2)
Distress respiratorio	3 (2)
Prurito	3 (2)
Pancitopenia	3 (2)
Calambres musculares	3 (2)
Infección de tracto respiratorio superior	2 (1,4)
Astenia	2 (1,4)
Falla multiorgánica	2 (1,4)
Epistaxis	2 (1,4)
Hipoxia	2 (1,4)
Derrame pleural	2 (1,4)
Neumonitis	2 (1,4)
Hipertensión pulmonar	2 (1,4)
Vómitos	2 (1,4)
Diaforesis	2 (1,4)
Artralgia	2 (1,4)
Dolor en los miembros	2 (1,4)
Cefalea	2 (1,4)
Sincope	2 (1,4)

Eventos adversos serios reportados con lenalidomida en pacientes con SMD

- Desórdenes de la sangre y sistema linfático: anemia hemolítica tipo cáldica, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.
- Desórdenes cardiacos: falla cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, falla cardíaca, paro cardiocirculatorio, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmia supraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.
- Desórdenes del oído y laberinto: vértigo.
- Desórdenes endocrinos: enfermedad de Basedow.
- Desórdenes gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, disfgia, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipos colónicos, diverticulitis, disfgia, gastritis, gastroenteritis, síndrome intestino irritable, melena, pancreatitis de origen biliar (por obstrucción) reflujo gastro esofágico, hernia inguinal obstructiva, abscesos perirectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal alta.
- Desórdenes generales y del sitio de administración: progresión de enfermedad, caídas, anomalías en la marcha, pirexia intermitente, nódulos, rigores, muerte súbita.
- Desórdenes hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis, colecistitis aguda, falla hepática.
- Desórdenes del sistema inmune: hipersensibilidad.
- Infecciones e infestaciones: infección, bacteriemia, infección en la vía central, infección por clostridios, infección del oído, sepsis por enterobacter, sepsis por klebsiella, neumonía lobar, infección localizada, sinusitis aguda, sinusitis, infección por estafilococo, sepsis urinaria.
- Injuria, envenenamiento y complicaciones del procedimiento: fractura de fémur, reacción transfusional, fractura de la vértebra cervical, sobredosis, hemorragia pos procedimiento, fractura de costilla, fractura del cuello femoral, fractura de la pelvis, fractura de la cadera, accidente de tránsito, fractura con compresión espinal.
- Investigaciones: aumento en la creatinina sérica, disminución de la hemoglobina, test de función hepática anormal, aumento en la troponina I.
- Desórdenes del metabolismo y nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.
- Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, condrocálcinosis por pirofosfato.
- Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas: leucemia aguda, leucemia mielocítica aguda, cáncer de próstata metastásico.
- Desórdenes del sistema nervioso: accidente cerebro vascular, afasia, disartria cerebelosa, infarto de cerebro, depresión del nivel de conciencia, disartria, migraña, compresión de la espina medular, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico transitorio.
- Desórdenes psiquiátricos: estado confusional.
- Desórdenes renales y urinarios: falla renal, hematuria, falla renal aguda, azotemia, cálculos en el uréter, masas renales.
- Desórdenes reproductivos y de la mama: dolor pélvico.
- Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: bronquitis, enfermedad obstructiva crónica exacerbada, enfermedad del intersticio pulmonar, falla respiratoria, exacerbación de la disnea, infiltración de los pulmones, enfermedad, sibilancias.
- Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: dermatosis aguda febril neutrofilica.
- Desórdenes del sistema vascular: trombosis de la vena profunda, hipotensión, desórdenes aórticos, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Experiencia clínica en pacientes con LCM

En los ensayos clínicos con pacientes con LCM, un total de 134 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de lenalidomida. La edad media fue de 67 años con un rango entre 43 y 83 años, el 81% fueron hombres y la duración de la enfermedad fue por lo menos de 3 años. En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas más frecuentes independientemente de la relación con el tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 95 días (1 - 1002). Un total de 78 pacientes (58%) recibieron tres o más ciclos de tratamiento, 53 pacientes (40%) fueron tratados con 6 o más ciclos y 26 pacientes (19%) recibieron 12 o más ciclos. Setenta y seis pacientes (57%) tuvieron por lo menos una interrupción del tratamiento por reacciones adversas, 51 pacientes (38%) tuvieron disminución en la dosis por toxicidad y 26 pacientes (19%) discontinuaron la terapia por eventos adversos.

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS (≥10%) O GRADO 3/4 EVENTOS ADVERSOS (EN AL MENOS DOS PACIENTES) CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO.

Órgano	Todos los eventos adversos (N = 134) N (%)	Grado 3/4 (N=134) N (%)
Desórdenes generales y en el sitio de administración		
Fatiga	45 (34)	9 (7)
Pirexia	31 (23)	3 (2)
Edema periférico	21 (16)	0 (0,0)
Astenia	19 (14)	4 (3)
Deterioro del cuadro general	3 (2)	2 (1)
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	42 (31)	8 (6)
Náuseas	40 (30)	1 (<1)
Constipación	21 (16)	1 (<1)
Vómitos	16 (12)	1 (<1)
Dolor abdominal	13 (10)	5 (4)
Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	18 (13)	2 (1)
Espasmos musculares	17 (13)	1 (<1)
Artralgia	11 (8)	2 (1)
Debilidad muscular	8 (6)	2 (1)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	38 (28)	1 (<1)
Disnea	24 (18)	8 (6)
Derrame pleural	10 (7)	2 (1)
Hipoxia	3 (2)	2 (1)
Embolia pulmonar	3 (2)	2 (1)
Distress respiratorio	2 (1)	2 (1)
Dolor orofaríngeo	13 (10)	0 (0,0)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía	19 (14)	12 (9)
Infección del tracto respiratorio superior	17 (13)	0 (0,0)
Celulitis	3 (2)	2 (1)

Bacteriemia	2 (1)	2 (1)
Sepsis por <i>Staphylococcus</i>	2 (1)	2 (1)
Infección del tracto urinario	5 (4)	2 (1)

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción	30 (22)	2 (1)
Prurito	23 (17)	1 (<1)

Desórdenes de la sangre y sistema linfático		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Trombocitopenia	48 (36)	37 (28)
Anemia	41 (31)	15 (11)
Leucopenia	20 (15)	9 (7)
Linfopenia	10 (7)	5 (4)
Neutropenia febril	8 (6)	6 (6)

Desordenes del metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	19 (14)	1 (<1)
Hipocalemia	17 (13)	3 (2)
Deshidratación	10 (7)	4 (39)
Hipocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hiponatremia	3 (2)	3 (2)

Desórdenes renales y urinarios		
Falla renal	5 (4)	2 (1)

Desórdenes vasculares		
Hipertensión	9 (7)	4 (3)
Trombosis venosa profunda	5 (4)	5 (4)

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar		
Exacerbación del tumor	13 (10)	0 (0,0)
Carcinoma escamoso de la piel	4 (3)	4 (3)

Investigaciones		
Disminución de peso	17 (13)	0 (0,0)

Los siguientes efectos adversos, que han ocurrido en otras indicaciones y no están descritos en las tablas precedentes, han sido reportados (5 - 10%) e pacientes tratados con lenalidomida como monoterapia del LCM.

- Trastornos generales y en el sitio de administración: escalofrío.
- Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: dolor en las extremidades.
- Trastornos del sistema nervioso: disgeusia, cefalea, neuropatía periférica.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: piel seca, sudoración nocturna.

Los siguientes efectos adversos serios fueron reportados en 2 o más pacientes tratados con lenalidomida como monoterapia del LCM.

- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: EPOC.
- Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, sepsis.
- Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluidos quistes y pólipos): carcinoma de células basales.
- Trastornos cardiacos: taquicardia supraventricular.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas a nivel mundial en estudios de fase 4. Los eventos alérgicos, p. ej. angioedema, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis tóxica epidérmica y reacción de exacerbación del tumor, neumonitis, falla hepática (incluyendo casos fatales, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/ citolítica mixta y test de función hepática anormales). Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre fue posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal de la exposición a la droga.

También se reportaron episodios de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se recomienda un control basal antes de iniciar el tratamiento con **Myelenz**. Asimismo, se recomienda el monitoreo de la función tiroidea durante el tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia en el manejo de sobredosis con lenalidomida, aunque en los estudios de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis tan altas como 150 mg y en estudios de dosis únicas, algunos pacientes fueron expuestos hasta 400 mg. En estudios, la toxicidad dosis limitante fue esencialmente hematológica. Ante la ocurrencia de esta sobredosis, se sugiere realizar cuidados de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones:
Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

- Myelenz**® 5 mg: envase conteniendo 21 cápsulas duras.
- Myelenz**® 10 mg: envase conteniendo 21 cápsulas duras.
- Myelenz**® 15 mg: envase conteniendo 21 cápsulas duras.
- Myelenz**® 25 mg: envase conteniendo 21 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

Myelenz® cápsulas no deben ser abiertas o aplastadas. Si el polvo del **Myelenz**® entra en contacto con la piel, se debe lavar la piel inmediatamente y generosamente con agua y jabón. Si **Myelenz**® entra en contacto con las membranas mucosas, se debe lavar con agua.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Este medicamento se encuentra dentro del plan farmacovigilancia activa y se presenta plan de gestión de riesgos. Ante la aparición de eventos no deseados descriptos o no en el prospecto, solicitamos lo comuniquemos al sistema nacional de farmacovigilancia:

ANMAT
Av. de Mayo 869, piso 11 (CP 1084), CABA, Argentina.
Teléfono: (011) 4340-0800, interno: 1164
Fax: (011) 4342-9664;
e-mail: snfvg@anmat.gov.ar
www.anmat.gov.ar.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o informar a:
Bioprofarma Bagó S.A.
(011) 4016-6200
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Elaborado en Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57904.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 3999/16.

Código: 470PRA
Fecha de última revisión: Marzo 2019



Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com