

RENGED[®]
LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg
Cápsulas duras - Via de administración: Oral

Industria Argentina **Venta Bajo Receta Archivada**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Cápsula de Renged 5 mg contiene: Lenalidomida 5.0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 147.0 mg; Celulosa Microcristalina 40.0 mg; Croscarmelosa sódica 6.0 mg; Estearato de magnesio 2.0 mg; Cápsula: Colorante verde FD Y C N°3 0.3362 g%; Colorante amarillo de Quinodina (D Y C N10 CH47005) 0.497 g%, Dióxido de Titanio 3.0800 g%, Colorante amarillo ocazo (CI 15985) 0.0667 g%.

Cada Cápsula de Renged 10 mg contiene: Lenalidomida 10.0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 294.0 mg; Celulosa Microcristalina 80.0 mg; Croscarmelosa sódica 12.0 mg; Estearato de magnesio 4.0 mg; Cápsula: Colorante azul brillante (CI 42090) 0.2776 g%, Colorante amarillo tartrazina (CI 19140) 0.1735 g%, Dióxido de Titanio 3.9600 g%, Colorante amarillo ocazo (CI 15985) 0.0489 g%.

Cada Cápsula de Renged 15 mg contiene: Lenalidomida 15.0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 289.0 mg; Celulosa Microcristalina 80.0 mg; Croscarmelosa sódica 12.0 mg; Estearato de magnesio 4.0 mg; Cápsula: Colorante azul brillante (CI 42090) 0.2776 g%, Colorante amarillo tartrazina (CI 19140) 0.1735 g%, Dióxido de Titanio 3.9600 g%.

Cada Cápsula de Renged 25 mg contiene: Lenalidomida 25.0 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 200.0 mg; Celulosa Microcristalina 159.0 mg; Croscarmelosa sódica 12.0 mg; Estearato de magnesio 4.0 mg; Cápsula: Colorante azul brillante (CI 42090) 0.2776 g%, Dióxido de Titanio 3.5200 g%, Colorante rojo D&C N°28 (CI 45410) 0.0071 g%, Colorante amarillo ocazo (CI 15985) 0.0656 g%, Colorante rojo allura FD&C N°40 (CI 16035) 0.0346 g%.

Acción Terapéutica: Agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias.

Código ATC: L04X04

Indicaciones y Uso

Mieloma múltiple

-Lenalidomida está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante autólogo mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas pro inflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

-Lenalidomida está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de deleción Sq aislada cuando otros son insuficientes o inadecuados.

Síndromes mielodisplásicos

-Lenalidomida está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de deleción Sq aislada cuando otros son insuficientes o inadecuados. El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antiangiogénicas, antiangiogénicas, proretrotyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan delecciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células TANK, así como la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas pro inflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

-En SMD con deleción (5q), lenalidomida mostró Inhibir de forma selectiva el ciclo anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción 5q. El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antiangiogénicas, antiangiogénicas, proretrotyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan delecciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células TANK, así como la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas pro inflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

-En SMD con deleción (5q), lenalidomida mostró Inhibir de forma selectiva el ciclo anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la deleción 5q. El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antiangiogénicas, antiangiogénicas, proretrotyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan delecciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células TANK, así como la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de micro vasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas pro inflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose se las concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en voluntarios sanos como en pacientes, la concentración máxima (Cmáx) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa acumulación marcada del medicamento. En el plasma, la exposición relativa de los enantiómeros 5 y R de lenalidomida se aproxima al 56% y 44%, respectivamente. La administración concomitante con comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución de aproximadamente al 20% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una disminución del 50 % en la Cmáx en plasma. Sin embargo, en los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de lenalidomida es similar entre los pacientes con MM y SMD. **Distribución:** La unión in vitro de ¹⁴C lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23 % en los pacientes con mieloma múltiple y del 29 % en voluntarios sanos. La farmacocinética está presente en el semen humano (0.03% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento. **Biotransformación y eliminación:** Los resultados de estudios de metabolismo humano in vitro indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitor sobre CYP1A2, CYP2C3, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1.

Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamento-fármaco o medicamento-alimento cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no es un sustrato de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) en humanos, transportadores de la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, polipeptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), transportadores de cationes orgánicos (OCT) OCT1 y OCT2, proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) MATE1 y transportadores de cationes orgánicos nuevos (OCTN1) OCTN2.

Se desconoce si lenalidomida es un inhibidor in vivo de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 u OCT2 en humanos, aunque no tiene un efecto inhibitor en concentraciones in vitro de hasta 20 μ M. La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90%, con un 4% de lenalidomida eliminada en heces. El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina. La hidroxil-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4.59% y el 1.83% de la dosis excretada, respectivamente. El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado. A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple.

Pacientes de edad avanzada: No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos para evaluar la farmacocinética de lenalidomida en pacientes de edad avanzada. Los análisis de la farmacocinética poblacional incluyen pacientes con edades comprendidas entre los 39 y los 85 años e indican que la edad no influye en el aclaramiento de lenalidomida (exposición en plasma). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal. **Insuficiencia renal:** Se estudió la farmacocinética de lenalidomida en sujetos con insuficiencia renal debida a patologías no malignas. En este estudio, se utilizaron dos métodos para clarificar la función renal: el aclaramiento de creatinina en orina medido a lo largo de 24 horas y el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Los resultados indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total de lenalidomida disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. El AUC aumentó aproximadamente 2.5 veces en sujetos con insuficiencia renal moderada, 4 veces en sujetos con insuficiencia renal

grave y 5 veces en sujetos con insuficiencia renal terminal, en comparación con el grupo combinado de sujetos con una función renal normal y sujetos con insuficiencia renal leve. La semivida de lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los sujetos con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los sujetos con disminución de la función renal < 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La Cmáx fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal. En una única sesión de diálisis de 4 horas se eliminó aproximadamente el 30% del fármaco del organismo.

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

Otros factores intrínsecos

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

Posología y administración

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar al Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es <1,0 x 10⁹/l y/o si el recuento de plaquetas es <30x 10⁹/l.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. En pacientes >75 años, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal moderada es de 10 mg una vez al día.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento
Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

-Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Dexametasona
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	10 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2,5 mg	2 mg

-Trombocitopenia

	Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <25 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 50 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.	

** Si se produce una toxicidad limitada de la dosis (TLD) después del día 15 de un ciclo, se interrumpió la administración de lenalidomida como mínimo durante el resto de ese ciclo de 28 días.*

-Neutropenia

	Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día.	
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día.	
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l		

En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Los pacientes que no presenten al menos una respuesta eritroide menor en la dosis de lenalidomida se podrá volver a administrar al siguiente nivel de dosis más (hasta la dosis inicial) en función del criterio médico responsable si la continuación del tratamiento con lenalidomida/dexametasona produjo una mejoría en la función de la médula ósea (ninguna TLD durante al menos 2 ciclos consecutivos y un RAN \geq 1500/ μ l con un recuento de plaquetas \geq 10000/ μ l al comienzo de un ciclo nuevo con el nivel de dosis actual).

Lenalidomida en combinación con melfalan y prednisona seguido de mantenimiento con monoterapia en pacientes no candidatos para un trasplante

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es <1.5 x 10⁹/l y/o si el recuento de plaquetas es <75 x 10⁹/l.

Dosis recomendada

La dosis recomendada es de 10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, 0,18 mg/kg de melfalan por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días y 2 mg/kg de prednisona por vía oral en los días del 1 al 4 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar el tratamiento combinado por motivos de intolerancia se tratan con 10 mg/día de lenalidomida sola, por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

-Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Melfalan	Prednisona
Dosis inicial	10 mg	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dosis -3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

** Si la neutropenia es la única toxicidad con cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF con sus siglas en inglés, Granulocyte colony-stimulating factor) y mantener el nivel de dosis de lenalidomida*

-Trombocitopenia

	Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a <25 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida y melfalan al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 25 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día.	
Con cada disminución posterior por debajo de 30 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -2 ó -3) una vez al día.
Vuelven a \geq 30 x 10 ⁹ /l		

-Neutropenia

	Cuando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día.	
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día.	
Con cada disminución posterior a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día.
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l		

** Si el sujeto no ha recibido tratamiento con G-CSF, iniciar tratamiento con G-CSF. El día 1 del siguiente ciclo continuar con G-CSF según sea necesario y mantener la dosis de melfalan si la neutropenia fue la única TLD. De no ser así, reducir un nivel de dosis al comenzar el siguiente ciclo.*

En caso de neutropenia, se debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 a 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente. El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es <1,0 x 10⁹/l y/o si el recuento de plaquetas es < 75 x 10⁹/l. En el último día de cada ciclo de 28 días, la posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. Los médicos que prescriban el tratamiento deben evaluar cuidadosamente qué dosis de dexametasona utilizar, teniendo en cuenta la condición y estado de salud del paciente.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

-Etapas de reducción de la dosis

	Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	15 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	10 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	5 mg

-Trombocitopenia

	Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Primera disminución a < 30 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 30 x 10 ⁹ /l	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.	
Con cada disminución posterior a < 30 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -2 ó -3) una vez al día.
Vuelven a \geq 30 x 10 ⁹ /l		

-Neutropenia

	Quando los neutrófilos	Pauta recomendada
Primera disminución a <0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l y la neutropenia es la única toxicidad observada	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.	
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l y se observan otras toxicidades hematológicas dependientes de la dosis distintas a neutropenia	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1 una vez al día.	
Con cada disminución posterior a < 0,5 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día. No administrar dosis inferiores a 5 mg una vez al día.
Vuelven a \geq 0,5 x 10 ⁹ /l		

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

** En los países donde se comercializa la capsula de 7,5 mg.*

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

-Síndrome mielodisplásico

	Función renal (Clcr)	Ajustes de la dosis
Dosis inicial	10 mg una vez al día*	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal moderada (Clcr < 30 < 50 ml/min)		
Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)		7,5 mg una vez al día*
Insuficiencia renal terminal (Clcr < 30 ml/min, requiere diálisis)		5 mg una vez al día. En los días de diálisis, la dosis debe administrarse tras la diálisis.

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

** En los países donde se comercializa la capsula de 7,5 mg.*

Después de iniciar el tratamiento con lenalidomida, la modificación posterior de la dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en la tolerabilidad individual al tratamiento de cada paciente, de la forma descrita anteriormente.

En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

Síndromes mielodisplásicos
El tratamiento con lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es <0,5 x 10⁹/l y/o si el recuento de plaquetas es < 25 x 10⁹/l.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y el reinicio del tratamiento

Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4, u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere asociada a lenalidomida.

-Etapas de reducción de la dosis

	Cuando las plaquetas	Pauta recomendada
Disminuyen a <25 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al nivel de dosis -1
Vuelven a \geq 25 x 10 ⁹ /l - < 50 x 10 ⁹ /l en al menos 2 ocasiones durante \geq 7 días o cuando el recuento de plaquetas se recupera a \geq 50 x 10 ⁹ /l en cualquier momento	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día.	
Con cada disminución posterior a < 25 x 10 ⁹ /l	Interromper el tratamiento con lenalidomida	Reanudar el tratamiento con lenalidomida al siguiente nivel de dosis más bajo (Nivel de dosis -1, -2 ó -3) una vez al día.

Dexametasona

La administración concomitante de dosis únicas o múltiples de dexametasona (40 mg/día) no tiene ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dosis múltiples de lenalidomida (25 mg/día).

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

In vitro, lenalidomida es un sustrato de la Gp-P pero no es un inhibidor de la Gp-P. La administración concomitante de dosis múltiples del inhibidor potente de la Gp-P Quinidina (600 mg, dos veces al día) o del inhibidor/sustrato moderado de la Gp-P Tioramolisina (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 tetraciclínicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación / Anticonceptivos en varones y mujeres
Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con lenalidomida se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y al paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista o con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento.

Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o está en edad fértil y no está usando ningún método anticonceptivo.

Embarzo

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

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

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratadas con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona
Las reacciones adversas observadas graves con mayor frecuencia (≥ 5% con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona que con MPT fueron:

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

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

Mieloma múltiple de diagnóstico en pacientes tratadas con lenalidomida en combinación con melfalan y prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5% con melfalan, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR-R) o con melfalan, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR-P) que con melfalan, prednisona y placebo seguido de placebo (MP-P) fueron:

- Neutropenia febril (6,0 %).

- Anemia (5,3 %).

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

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo

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

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de grado 4.
- Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (40,5%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%).

Síndromes mielodisplásicos

La mayoría de los efectos adversos tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Trombo embolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril trombocitopenia de grado 3 o 4.
- Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase II fueron neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%).

Tabla de reacciones adversas

Tabla resumen para terapia combinada

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados para mieloma múltiple se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/100); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en el grupo lenalidomida/dexametasona frente al grupo placebo/dexametasona en los estudios pivoteales de terapia múltiple.

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados en la tabla siguiente en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalan y prednisona

Sistema de Clasificación de Órganos	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
	Muy frecuentes <p>Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis</p>	Frecuentes <p>Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis</p>
Infecciones e	Muy frecuentes <p>Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos prurito, tos, calaja, dolor muscular esquelético, cefalea y escalofríos)</p>	Frecuentes <p>Fatiga, pirexia, astenia</p>
Exploraciones complementarias	Frecuentes <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía, infección urinaria, insuficiencia urinaria</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes <p>Hematuria, retención urinaria, insuficiencia urinaria</p>	Frecuentes <p>Necosis subar renal</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes <p>Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos prurito, tos, calaja, dolor muscular esquelético, cefalea y escalofríos)</p>	Frecuentes <p>Fatiga, pirexia, astenia</p>
Exploraciones complementarias	Frecuentes <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes <p>Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide de piel</p>	Frecuentes <p>Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel</p>
Infecciones e	Muy frecuentes <p>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)</p>	Frecuentes <p>Neumonía</p>
Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)</p>	Frecuentes <p>Neumonía</p>
Intoxicaciones e	Muy frecuentes <p>Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)</p>	Frecuentes <p>Neumonía</p>

	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias</p>	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenias</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia</p>	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica</p>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes <p>Hipersensibilidad</p>	Frecuentes <p>Hipersensibilidad</p>
Trastornos endocrinos	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso</p>	Frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hipercalcemia, gata, disminución del apetito, pérdida de peso</p>
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>	Frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>	Frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>
Trastornos oculares	Muy frecuentes <p>Cataratas, Visión borrosa</p>	Frecuentes <p>Cataratas</p>
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes <p>Disminución de la agudeza visual</p>	Poco frecuentes <p>Ceguera</p>
Trastornos cardiovascos	Frecuentes <p>Fibrilación auricular, bradicardia</p>	Frecuentes <p>Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>	Frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes <p>Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia</p>	Frecuentes <p>Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos</p>
Trastornos vasculares	Frecuentes <p>Hipertensión, equimosis</p>	Frecuentes <p>Hipertensión, equimosis</p>
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes <p>Pruebas anormales de la función hepática</p>	Frecuentes <p>Colestasis, pruebas anormales de la función hepática</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes <p>Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar muscular esquelético y del tejido conjuntivo, artalgia</p>	Frecuentes <p>Debilidad muscular, dolor óseo</p>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes <p>Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos prurito, tos, calaja, dolor muscular esquelético, cefalea y escalofríos)</p>	Frecuentes <p>Fatiga, pirexia, astenia</p>
Exploraciones complementarias	Frecuentes <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>

	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias</p>	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenias</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia</p>	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica</p>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes <p>Hipersensibilidad</p>	Frecuentes <p>Hipersensibilidad</p>
Trastornos endocrinos	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso</p>	Frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hipercalcemia, gata, disminución del apetito, pérdida de peso</p>
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>	Frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>	Frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>
Trastornos oculares	Muy frecuentes <p>Cataratas, Visión borrosa</p>	Frecuentes <p>Cataratas</p>
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes <p>Disminución de la agudeza visual</p>	Poco frecuentes <p>Ceguera</p>
Trastornos cardiovascos	Frecuentes <p>Fibrilación auricular, bradicardia</p>	Frecuentes <p>Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>	Frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes <p>Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia</p>	Frecuentes <p>Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos</p>
Trastornos vasculares	Frecuentes <p>Hipertensión, equimosis</p>	Frecuentes <p>Hipertensión, equimosis</p>
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes <p>Pruebas anormales de la función hepática</p>	Frecuentes <p>Colestasis, pruebas anormales de la función hepática</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes <p>Espasmos musculares, dolor muscular esquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artalgia, mialgia</p>	Frecuentes <p>Debilidad muscular, dolor óseo</p>
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes <p>Insuficiencia renal</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes <p>Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos prurito, tos, faringitis, mialgia, dolor muscular esquelético, cefalea)</p>	Frecuentes <p>Pirexia</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>

	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenias</p>	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenias</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia</p>	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica</p>
Trastornos endocrinos	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso</p>	Frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hipercalcemia, gata, disminución del apetito, pérdida de peso</p>
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>	Frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>	Frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>
Trastornos oculares	Muy frecuentes <p>Cataratas, Visión borrosa</p>	Frecuentes <p>Cataratas</p>
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes <p>Disminución de la agudeza visual</p>	Poco frecuentes <p>Ceguera</p>
Trastornos cardiovascos	Frecuentes <p>Fibrilación auricular, bradicardia</p>	Frecuentes <p>Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>	Frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes <p>Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento</p>	Frecuentes <p>Diarrea, náuseas, dolor dental</p>
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes <p>Pruebas anormales de la función hepática</p>	Frecuentes <p>Pruebas anormales de la función hepática</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes <p>Exantemas, sequedad de la piel, prurito</p>	Frecuentes <p>Exantemas, prurito</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes <p>Espasmos musculares, dolor muscular esquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artalgia, mialgia</p>	Frecuentes <p>Dolor de espalda</p>
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes <p>Insuficiencia renal</p>	Frecuentes <p>Insuficiencia renal</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes <p>Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos prurito, tos, faringitis, mialgia, dolor muscular esquelético, cefalea)</p>	Frecuentes <p>Pirexia</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>	Frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>

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

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

Reacciones alérgicas
Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

Reacciones cutáneas graves
Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias
Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma previamente tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles que fueron, principalmente, carcinomas de piel base celulares o epidermoides.

Leucemia mieloide aguda
• *Mieloma múltiple*
Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalan o inmediatamente después de melfalan a dosis altas y trasplante alogénico de células madre (ASCT). Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalan y prednisona.

Las variables básicas que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos diagnosticados de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción (5q). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8% en pacientes con una anomalía de deleción (5q) aislada en comparación con el 17,3% en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética e) el 38,6% en pacientes con un cariotipo complejo. En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de Lenalidomida en pacientes con síndrome mielodisplásico, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5% en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6% en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 (p = 0,0038). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1%), en comparación con los no respondedores (34,8%).

	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias</p>	Muy frecuentes <p>Neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenias</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia</p>	Frecuentes <p>Neutropenia febril, pancitopenia, anemia hemolítica</p>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes <p>Hipersensibilidad</p>	Frecuentes <p>Hipersensibilidad</p>
Trastornos endocrinos	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>	Frecuentes <p>Hipotiroidismo</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso</p>	Frecuentes <p>Hiponatremia, hipoglicemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hipercalcemia, gata, disminución del apetito, pérdida de peso</p>
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>	Frecuentes <p>Depresión, insomnio</p>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>	Frecuentes <p>Neuropatías periféricas (excluida neuropatía periférica), mareos, temblores, disparea, cefalea</p>
Trastornos oculares	Muy frecuentes <p>Cataratas, Visión borrosa</p>	Frecuentes <p>Cataratas</p>
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes <p>Disminución de la agudeza visual</p>	Poco frecuentes <p>Ceguera</p>
Trastornos cardiovascos	Frecuentes <p>Fibrilación auricular, bradicardia</p>	Frecuentes <p>Infarto de miocardio (incluido agudo), fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>	Frecuentes <p>Disona, epistaxis</p>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes <p>Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia</p>	Frecuentes <p>Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos</p>
Trastornos vasculares	Frecuentes <p>Hipertensión, equimosis</p>	Frecuentes <p>Hipertensión, equimosis</p>
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes <p>Pruebas anormales de la función hepática</p>	Frecuentes <p>Pruebas anormales de la función hepática</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes <p>Exantemas, sequedad de la piel, prurito</p>	Frecuentes <p>Exantemas, prurito</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes <p>Espasmos musculares, dolor muscular esquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades), artalgia, mialgia</p>	Frecuentes <p>Dolor de espalda</p>
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes <p>Insuficiencia renal</p>	Frecuentes <p>Insuficiencia renal</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes <p>Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos prurito, tos, faringitis, mialgia, dolor muscular esquelético, cefalea)</p>	Frecuentes <p>Pirexia</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes <p>Neumonía febril (incluida aguda)</p>	Frecuentes