



Abсолютamente Confiable

# LADEVINA® 5/10/15/25

## LENALIDOMIDA 5, 10, 15 y 25 mg

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada CAPSULAS

**COMPOSICION:**  
**LADEVINA® 5**  
 Cada capsula contiene:  
 Lenalidomida ..... 5,0 mg  
 Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina PH102, Croscarmellose sódica, Estearato de magnesio c.s.  
**LADEVINA® 10**  
 Cada capsula contiene:  
 Lenalidomida ..... 10,0 mg  
 Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmellose sódica, Estearato de magnesio c.s.  
**LADEVINA® 15**  
 Cada capsula contiene:  
 Lenalidomida ..... 15,0 mg  
 Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmellose sódica, Estearato de magnesio c.s.  
**LADEVINA® 25**  
 Cada capsula contiene:  
 Lenalidomida ..... 25,0 mg  
 Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmellose sódica, Estearato de magnesio c.s.

**Clasificación ATC:** L04 AX04.  
**ACCION TERAPEUTICA:** Inmunomodulador.  
**INDICACIONES TERAPEUTICAS:** Tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo e intermedio - I vinculados a una anomalía citogenética de delección 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.  
 En combinación con Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:**  
**Mecanismo de acción:** El mecanismo de acción de lenalidomida se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, pro-eritropoyéticas 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 T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos.  
**Farmacocinética:** En voluntarios sanos, Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, en condiciones de ayuno alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del fármaco. En el plasma, la exposición relativa de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento es del 56% y 44%, respectivamente.  
**Distribución:** según estudios publicados la unión *in vitro* de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos. Lenalidomida está presente en el semen humano (< 0,01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y el medicamento es indetectable en el semen de los sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.  
**Metabolismo y excreción:** según estudios publicados los estudios *in vitro* indican que Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4.  
 La mayor parte de Lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 65-85%. Se ha observado que la semivida de eliminación aumenta con la dosis, desde aproximadamente 3 horas con 5 mg, hasta aproximadamente 9 horas con dosis de 400 mg (se cree que la dosis más alta proporciona una mejor estimación de la semivida o t<sub>1/2</sub>). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el día 4.  
 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.  
 Los análisis farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia renal indican que, a medida que la función renal disminuye (< 50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando en un aumento del AUC. La semivida de Lenalidomida aumentó desde aproximadamente 3,5 horas en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min a más de 9 horas en los pacientes con disminución de la función renal < 30 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de Lenalidomida. La C<sub>max</sub> fue similar en los voluntarios sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.  
**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) y del síndrome mielodisplásico (SMD) con delección del 5q. Las cápsulas de LADEVINA® deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben romperse ni abrirse ni masticarse.  
 Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis a la hora habitual, se deberá saltar esa dosis. (No deben tomarse dos dosis juntas) pero debe tomarse la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

**Dosis recomendada en el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD) con delección del 5q:** La dosis recomendada en el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión, debido a SMD de riesgo bajo e intermedio-I, vinculados a una anomalía citogenética de delección 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales, es 10 mg de Lenalidomida vía oral, una vez al día.  
**Ajuste de dosis recomendados durante el tratamiento y el inicio del tratamiento:** Los ajustes de dosis, que se recogen a continuación, son los recomendados para controlar la neutropenia o trombocitopenia que se considere relacionada con Lenalidomida.

**Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)**  
 Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios  
 \* Cuando el ANC basal  $\geq$  1.000/mcl

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a < 750/mcl	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 1.000/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios

\* Cuando el ANC basal < 1.000/mcl

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a < 500/mcl	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 500/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios

Si se manifiesta neutropenia DESPUES de 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
< 500/mcl por $\geq$ 7 días o < 500/mcl asociado con fiebre ( $\geq$ 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 500/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios

Si se manifiesta neutropenia DURANTE el tratamiento con 5 mg diarios

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
< 500/mcl por $\geq$ 7 días o < 500/mcl asociado con fiebre ( $\geq$ 38,5°C)	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 500/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg día por medio

**Recuento de plaquetas (RP)**  
 Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios  
 \* Si el RP basal es  $\geq$  100.000/mcl

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a < 50.000/mcl	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 50.000/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios

\* Si el RP basal es = 100.000/mcl

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Basal es $\geq$ 60.000/mcl y regresa a $\geq$ 50.000/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios
Basal es < 60.000/mcl y regresa a $\geq$ 30.000/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios

Si se manifiesta trombocitopenia DESPUES de 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
< 30.000/mcl ó < 50.000/mcl y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 30.000/mcl (sin falla hemostática)	Reanudar LADEVINA® en 5 mg diarios

Si se manifiesta trombocitopenia DURANTE el tratamiento con 5 mg diarios

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
< 30.000/mcl ó < 50.000/mcl y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 30.000/mcl (sin falla hemostática)	Reanudar LADEVINA® en 5 mg día por medio

**Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:**  
 LADEVINA® se excreta principalmente por vía renal sin metabolizarse, con lo cual se recomienda ajustar la dosis inicial para que la exposición al fármaco sea adecuada en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes sometidos a diálisis. Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal debido a condiciones no malignas, se recomienda el ajuste de la dosis inicial para pacientes con CL<sub>CR</sub><60 mL/min. No se han estudiado los pacientes no sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que 11 mL/min, y los pacientes sometidos a diálisis con aclaramiento de creatinina menor que 7 mL/min. Las recomendaciones para ajuste de dosis iniciales para pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) en estas condiciones son las siguientes:

Tabla 2. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en síndromes mielodisplásicos (días 1-28 de cada ciclo de 28 días)

Categoría	Función Renal	Dosis
Insuficiencia renal moderada	CL cr: 30-60 ml min.	5 mg cada 24 horas
Insuficiencia renal severa	CL cr: < 30 ml min. (no requiere diálisis)	5 mg cada 48 horas
Enfermedad renal en etapa terminal	CL cr: < 30 ml min. (requiere diálisis)	5 mg 3 veces por semana luego de la diálisis

**Dosis recomendada en el tratamiento de mieloma múltiple (MM):** 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 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos de tratamiento, y en ciclos posteriores 40 mg una vez al día, en los días 1 al 4, cada 28 días. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.  
 El tratamiento con Lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es  $\leq$  1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o si el recuento de plaquetas es  $\leq$  75 x 10<sup>9</sup>/l o si está uitmo, debido a la migración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $\leq$  30 x 10<sup>9</sup>/l.  
**Ajuste de dosis recomendados durante el tratamiento y el inicio 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 ..... 15 mg  
 Nivel de dosis 2 ..... 10 mg  
 Nivel de dosis 3 ..... 5 mg  
**Recuento de plaquetas**  
 Trombocitopenia

CUANDO LAS PLAQUETAS	ACCION RECOMENDADA
Caen a < 30.000/mcl	Interrumpir tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 30.000/mcl	Reiniciar LADEVINA® en 15 mg diarios.
Para cada caída posterior < 30.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 30.000/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

**Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)**  
 Neutropenia

CUANDO LOS NEUTROFILOS	ACCION RECOMENDADA
Caen a < 500/mcl	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 500/mcl y neutropenia es la única toxicidad	Reiniciar LADEVINA® a dosis inicial.
Regresan a $\geq$ 500/mcl y hay otra toxicidad	Reiniciar LADEVINA® en 15 mg diarios.
Para cada caída posterior < 500/mcl	Interrumpir el tratamiento con LADEVINA®
Regresan a $\geq$ 500/mcl	Reanudar LADEVINA® en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de los 5 mg diarios.

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

**Poblaciones especiales:**  
**Pacientes pediátricos:** No se dispone de datos de la seguridad y eficacia de Lenalidomida en niños de 0 a 17 años.  
**Pacientes Geriátricos:** Según estudios publicados, no se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de Lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos Lenalidomida/Dexametasona y Placebo/Dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. 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.  
**Uso en pacientes con insuficiencia renal:** Lenalidomida se excreta mayoritariamente a través del riñón, por lo tanto, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y aconsejase monitorizar la función renal.  
 En pacientes con insuficiencia renal, se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis al inicio del tratamiento.

**Función renal (CL<sub>CR</sub>) Ajustes de la dosis**

Insuficiencia renal leve (CL <sub>CR</sub> $\geq$ 50 ml/min)	25 mg una vez al día (Dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (30 $\leq$ CL <sub>CR</sub> < 50 ml/min)	10 mg una vez al día*
Insuficiencia renal grave (CL <sub>CR</sub> < 30 ml/min, no requiere diálisis)	5 mg una vez al día*
Insuficiencia renal terminal (CL <sub>CR</sub> < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada 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.  
**Uso en pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha estudiado formalmente Lenalidomida en los pacientes con insuficiencia hepática y no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosis.

**CONTRAINDICACIONES:**  
 - Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo.  
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:**  
**Advertencia sobre el embarazo**  
**La Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénica conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritos con Talidomida. Si se toma Lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico de la Lenalidomida en los seres humanos. En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.**  
**Criterios para definir a las mujeres que no tienen capacidad de gestación**  
**Se considera que una paciente o el pareja de un paciente varón tiene capacidad de gestación a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:**  
 - Edad  $\geq$  50 años y con amenorrea natural durante  $\geq$  1 año. (La amenorrea que pueda aparecer después de un tratamiento oncológico no descarta la capacidad de gestación.)  
 - Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.  
 - Salpingo-ocortomía bilateral o histerectomía previas.  
 - Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

**Aseoramiento:** En mujeres con capacidad de gestación, Lenalidomida está contraindicada a menos que la paciente cumpla todas las condiciones que se indican a continuación:  
 - Comprender el riesgo teratogénico esperado para el feto.  
 - Comprender la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces, sin interrupción, desde cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento, durante la duración completa del mismo y cuatro semanas después de finalizarlo.  
 - Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.  
 - Debe ser capaz de cumplir con los métodos anticonceptivos eficaces.  
 - Está informada y comprende las potenciales consecuencias del embarazo, y la necesidad de consultar rápidamente a un especialista si hay riesgo de embarazo.  
 - Comprende la necesidad de comenzar el tratamiento tan pronto como se le dispense Lenalidomida y tras haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo.  
 - Comprende la necesidad de realizar pruebas de embarazo y acepta hacérselas cada cuatro semanas, excepto en el caso de que se haya sometido previamente a una ligadura de trompas de eficacia confirmada.  
 - Confirma que comprende los peligros y las precauciones necesarias asociadas al uso de Lenalidomida.  
 - En el caso de pacientes varones que toman Lenalidomida, se ha demostrado que Lenalidomida está presente en el semen humano durante 3 días posteriores a la suspensión del medicamento, luego de los cuales es indetectable.  
 - Como medida de precaución, los pacientes varones que toman Lenalidomida deben cumplir los siguientes requisitos:  
 - Comprender el riesgo teratogénico esperado si tienen relaciones sexuales con una mujer con capacidad de gestación.  
 - Evitar relaciones sexuales con mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.  
 - El médico prescriptor debe comprobar que, en el caso de las mujeres con capacidad de gestación:  
 - La paciente cumple las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel de comprensión adecuado.  
 - La paciente ha aceptado las condiciones mencionadas anteriormente.

**Anticoncepción:** Las mujeres con capacidad de gestación deben usar dos métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 4 semanas previas al comienzo del tratamiento con Lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente. Si la paciente no utiliza un método con capacidad de gestación que practica una abstinencia sexual absoluta y continua, idealmente, la prueba de embarazo, la prescripción y la dispensación deben realizarse el mismo día. La Lenalidomida se debe dispensar a las mujeres con capacidad de gestación en un plazo de siete días tras la prescripción.  
**Antes de iniciar el tratamiento:** Debe efectuarse una prueba de embarazo bajo supervisión médica durante la consulta, en el momento de recibir el medicamento y en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor, siempre que la paciente haya estado usando un método anticonceptivo eficaz durante al menos cuatro semanas. La prueba debe garantizar que la paciente no esté embarazada cuando inicie el tratamiento con Lenalidomida.  
**Seguimiento y finalización del tratamiento:** Se debe repetir cada 4 semanas una prueba de embarazo bajo supervisión médica, y realizar otra 4 semanas después de la finalización del tratamiento, excepto en el caso de que la paciente se haya sometido a una ligadura de trompas de eficacia confirmada. Estas pruebas de embarazo deben efectuarse el mismo día de la consulta en que se recete el medicamento o en los tres días anteriores a la visita al médico prescriptor.

**VARONES**  
**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 las personas sanas. 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 y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo.**

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

**Trastornos cardiovasculares**  
**Infarto de Miocardio:** En pacientes que reciben lenalidomida, se han notificado casos de infarto de miocardio, más comúnmente en los que poseían factores de riesgo. Este tipo de pacientes, incluyendo la trombosis previa, deben ser intensamente controlados y se deben tomar las medidas necesarias para minimizar los que son modificables (ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).  
**Tromboembolismo venoso y arterial:** En los pacientes con mieloma múltiple, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de TVP también pueden aumentar el riesgo trombótico. Por lo tanto, en los pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona, deben emplearse métodos de prevención de los eventos trombóticos u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal. Se debe interrumpir el tratamiento con agentes eritropoyéticos cuando se alcance una concentración de hemoglobina por encima de 12 g/dL. Se aconseja a médicos y pacientes que estén alertos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que se someten a cirugía o a procedimientos que requieren anticoagulación que consulten con su médico antes de someterse a dichos procedimientos. Se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular o warfarina, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. La decisión de recurrir a medidas profilácticas antitrombóticas deberá tomarse después de una valoración cuidadosa de los factores de riesgo de cada paciente. Si el paciente presenta un evento trombótico, se debe suspender el tratamiento e instalar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente está estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante durante el tratamiento con lenalidomida.  
**Neutropenia y trombocitopenia:** La combinación de Lenalidomida y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con Placebo/Dexametasona). En los pacientes tratados con Lenalidomida y Dexametasona se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con Placebo/Dexametasona). Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos en el tratamiento del paciente.  
 Según estudios publicados, la combinación de Lenalidomida y Dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con Lenalidomida/De-

xametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con Placebo/Dexametasona). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis. Puede ser necesario reducir la dosis. Para pacientes con mieloma múltiple deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada dos semanas las primeras doce semanas y luego, de ahí en adelante, mensualmente. Las principales formas de toxicidad limitantes de dosis de Lenalidomida son la neutropenia y la trombocitopenia. Por lo tanto, la administración conjunta de Lenalidomida con otros agentes mielosupresores deberá realizarse con cuidado. **Insuficiencia renal:** Lenalidomida se excreta principalmente por el riñón. Por lo tanto, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y se recomienda monitorizar la función renal en pacientes con insuficiencia renal. **Función tiroidea:** Se han descrito casos de hipotiroidismo, por lo que debe considerarse la monitorización de la función tiroidea. **Neuropatía periférica:** La Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave con los datos disponibles en la actualidad, no se puede descartar el potencial neurotóxico del uso de Lenalidomida a largo plazo. **Síndrome de lisis tumoral:** Debido a que la Lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas. **Segundas neoplasias malignas primarias:** En pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida/Dexametasona, se ha observado un aumento de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP). Las SNMP no invasivas comprenden carcinoma de piel basocelular o epidermoide. La mayoría de las SNMP invasivas fueron tumores sólidos. Antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida, se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP. Los médicos deben evaluar a los pacientes antes y durante el tratamiento, usando pruebas de detección de cáncer por si aparecieran SNMP e instaurar el tratamiento indicado. **Intolerancia a la lactosa:** Las cápsulas de LAVEDINA contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento. **Cápsulas sin usar:** Se debe advertir a los pacientes que no den nunca este medicamento a otra persona y que devuelvan las cápsulas sin usar al farmacéutico al final de tratamiento. **Reacciones alérgicas:** Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes que presentaron reacciones alérgicas previas con talidomida deberán ser monitorizados, ya que se ha descrito la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida. **Reacciones cutáneas graves:** Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica, y no deberá reiniciarse el tratamiento aun cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Deberá considerarse la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otro tipo de reacciones cutáneas dependiendo de la gravedad. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida. **Trastornos hepáticos:** Se han reportado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Aun no se conocen los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos aunque, en algunos casos, se han detectado como posibles factores de riesgo: una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas o un tratamiento con antibióticos. Frecuentemente, se han reportado resultados anómalos en las pruebas de la función hepática, en general, asintomáticos y reversibles después de la suspensión del tratamiento con Lenalidomida. Una vez que los parámetros vuelvan a los niveles basales, se podrá considerar reanudar la administración de Lenalidomida a dosis más bajas. Dado que Lenalidomida se elimina principalmente por vía renal, en pacientes con insuficiencia renal se podrían ver modificados los niveles plasmáticos de Lenalidomida, y en consecuencia un aumento del riesgo de padecer efectos adversos hematológicos o hepatotoxicidad, por eso, es importante ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal para evitar mayor frecuencia en estos efectos adversos. Se recomienda monitorizar la función hepática, cuando hay antecedentes o se presenta simultáneamente una infección hepática vírica o cuando se combina lenalidomida con medicamentos que se sabe que están asociados a insuficiencia hepática. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han evaluado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser pequeña o moderada. Se ha notificado fatiga, mareos, somnolencia y visión borrosa relacionados con el uso de Lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **Interacciones con otros medicamentos:** Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con Lenalidomida y Dexametasona. **Anticonceptivos orales:** Según estudios publicados no se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos orales. La Dexametasona es un inductor conocido leve a moderado del citocromo CYP3A4 y es probable que también afecte a otras enzimas así como a transportadores. No puede descartarse que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo. 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 inhibitorio sobre las isoforras CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A. **Warfarina:** La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de Lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética a dosis única de R-warfarina y S-warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de Lenalidomida. Sin embargo, se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con Dexametasona). La Dexametasona es un inductor enzimático leve a moderado y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento con Lenalidomida. **Digoxina:** La administración concomitante de 10 mg/día de Lenalidomida incrementó la exposición plasmática de Digoxina (0,05 mg, dosis única) en un 14%, con un IC (intervalo de confianza) del 90% [0,52%-28,2%]. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de Lenalidomida y tratamiento concomitante con Dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con Lenalidomida se recomienda la monitorización de la concentración de Digoxina. **Interacciones con otros medicamentos:** La coadministración de lenalidomida (un sustrato de la Gp-P), con inhibidores de la Gp-P conocidos (ciclosporina, claritromicina, itraconazol, ketonazol, quinidina, verapamilo) puede aumentar sus niveles plasmáticos, y en consecuencia, su toxicidad. Si se debe administrar este tipo de combinación, se debe monitorear estrechamente a los pacientes por si presentan efectos adversos. Según estudios de in vitro, Lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, con lo cual que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas. Los estudios in vitro indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoforras CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A. **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** **Carcinogénesis:** No se han realizado estudios de carcinogénesis con lenalidomida. **Mutagénesis:** Lenalidomida no indujo la mutación en la prueba de Ames, aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, o mutación en el locus limidina kinasa (tk) de células de linfoma de ratón L5178Y. Lenalidomida no incrementó la transformación morfológica de células de fibroblastos de ratón. **Fertilidad:** Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, con administración de lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg, sobre la base del área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad. **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA** **Mujeres en edad fértil / Anticonceptivos en varones y mujeres:** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tratada con lenalidomida queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento y derivar a la paciente a un médico especialista con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Si un paciente varón toma lenalidomida y su pareja se queda embarazada, se recomienda derivar a la mujer a un médico especialista con experiencia en teratología, para su evaluación y asesoramiento. Lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución, y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, como la insuficiencia renal, todos los pacientes varones que tomen lenalidomida deben usar preservativos durante todo el tratamiento, en los periodos de descanso (interrupción de la administración) y hasta una semana después del final del tratamiento, si su pareja está embarazada o está en edad fértil o no está usando ningún método anticonceptivo. Los varones, deben evitar donar semen, al menos hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento. **Embarazo:** Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la Talidomida. Esta es un principio activo con acción teratogénea conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Por lo tanto, Lenalidomida está contraindicada durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si lenalidomida se excreta en la leche materna, por lo tanto, como precaución, debe interrumpirse el amamantamiento durante el tratamiento con lenalidomida. **REACCIONES ADVERSAS** Dentro de las reacciones adversas que se pueden presentar con el uso de Lenalidomida se encuentra el síndrome de lisis tumoral, el síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y angioedema. **Reacciones adversas reportadas durante estudios clínicos** Según estudios publicados en dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de Lenalidomida/Dexametasona, y 351 con la combinación de Placebo/Dexametasona. La mediana de la duración del tratamiento objetivamente fue de 14,5 semanas. El estudio fue significativamente mayor (44,0 semanas) en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con Placebo/Dexametasona (23,1 semanas). La diferencia se atribuyó a la tasa inferior de interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona (30,4%), debido a una menor progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con Placebo/Dexametasona (70,4%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. **Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.** **Las reacciones adversas más graves fueron:** - Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) - Neutropenia de grado 4. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia y que se produjeron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Lenalidomida/Dexametasona, en comparación con el grupo tratado con Placebo/Dexametasona, fueron: fatiga (43,9%), neutropenia (42,2%), estreñimiento (41,2%), diarrea (38,5%), calambres musculares (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) y erupción cutánea (21,2%). Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Lenalidomida/Dexametasona se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia. **Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.** **Las reacciones se definen como:** Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) Raras ( $< 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) Muy raras ( $< 1/10.000$ , incluyendo notificaciones aisladas). En la mayoría de los casos, no hubo ninguna diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas específicas entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos y datos postcomercialización en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuentes Neumonía, infección de las vías respiratorias altas Frecuentes Sepsis, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sinusitis	Frecuentes Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	Poco frecuentes Carcinoma basocelular Carcinoma de piel epidermoide**	Raras Síndrome de lisis tumoral†
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes Trombocitopenia*, neutropenia*, anemia, trastorno hemorrágico*, leucopenias Frecuentes Pencitopenia Poco frecuentes Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	Muy frecuentes Trombocitopenia*, neutropenia*, leucopenias Frecuentes Neutropenia febril, anemia Poco frecuentes Hipercoagulabilidad, coagulopatía
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuentes Hipersensibilidad*	
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuentes Hipotiroidismo	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes Hipopotasemia, disminución del apetito Frecuentes Hipomagnesemia, hipocalcemia, deshidratación	Frecuentes Hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco frecuentes Pérdida de la libido	Frecuentes Depresión

Clasificación de órganos del sistema / Término preferente	Todas las RAM/Frecuencia	RAM de grado 3-4/Frecuencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea Frecuentes Ataxia, alteración del equilibrio	Frecuentes Acidemia cerebrovascular, mareos, síncope Poco frecuentes Hemorragia intracranial*, ataxia isquémica transitoria, isquemia cerebral
<b>Trastornos oculares</b>	Muy frecuentes Visión borrosa Frecuentes Disminución de la agudeza visual, estrabismo	Frecuentes Cataratas Poco frecuentes Ceguera
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Frecuentes Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuentes Fibrilación auricular, bradicardia Poco frecuentes Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleito auricular, extrasístole ventricular	Frecuentes Infarto de miocardio*, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar* Frecuentes Hipotensión, hipertensión, equimosis*	Muy frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar* Poco frecuentes Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracranial
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy frecuentes Dianea, nasofaringitis, faringitis, bronquitis, epistaxis*	Frecuentes Distrés respiratorio Frecuentes no conocida Neumonitis intersticial†
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos Frecuentes Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival), dolor abdominal, sequedad de boca, estomatitis, dislalia Poco frecuentes Colitis, íctus	Frecuentes Diarrea, estreñimiento, náuseas Frecuencia no conocida Pancreatitis†
<b>Clasificación de órganos del sistema / Término preferente</b>	<b>Todas las RAM/Frecuencia</b>	<b>RAM de grado 3-4/Frecuencia</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática Poco frecuentes Fallo hepático* Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo†, hepatitis tóxica*, hepatitis citolítica*, hepatitis colestásica*, hepatitis citolítica/colestásica mixta*†	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática Poco frecuentes Fallo hepático* Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo†, hepatitis tóxica*, hepatitis citolítica*, hepatitis colestásica*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes Exantemas Frecuentes Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, eczema Poco frecuentes Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad	Frecuentes Exantemas Poco frecuentes Angioedema† Raras Síndrome de Stevens-Johnson*, Necrólisis epidérmica tóxica*†
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo Frecuentes Inflamación de las articulaciones	Frecuentes Debilidad muscular, dolor óseo Poco frecuentes Inflamación de las articulaciones
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes Hematuria*, retención urinaria, incontinencia urinaria Poco frecuentes Síndrome de Fanconi adquirido	Frecuentes Insuficiencia renal Poco frecuentes Necrosis tubular renal
<b>Trastornos del aparato reproductivo y de la mama</b>	Frecuentes Disfunción eréctil	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes Fatiga, edema (incluido edema periférico), prexia, síndrome neurológico (incluidos prexia, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos) Frecuentes Dolor torácico, letargia	Frecuentes Fatiga
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Frecuentes Contusión*	

(\* ) RAM descripta en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"   
 † Informes de los datos postcomercialización   
 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

**Teratogenicidad:** Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogénea conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogéneo de lenalidomida en los seres humanos. **Neutropenia y trombocitopenia:** La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6% de los tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6% de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0% de los tratados con placebo/dexametasona). La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9% y 1,4%, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3% y 0,0% en los tratados con placebo/dexametasona). **Tromboembolismo venoso:** La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con un aumento del riesgo de TVP y EP. En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico. **Infarto de miocardio:** Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo. **Trastornos hemorrágicos:** Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la clasificación de órganos del sistema: trastornos de la sangre y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia 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 SSJ y NET. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida. **Segundas neoplasias malignas primarias:** Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides. **Trastornos hepáticos:** Se han notificado los siguientes trastornos hepáticos (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

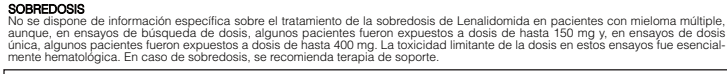
**SOBREDOSIS** No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, aunque, en ensayos de búsqueda de dosis, algunos pacientes fueron expuestos a dosis de hasta 150 mg, y en ensayos de dosis única, algunos pacientes fueron expuestos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

**Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.**   
 Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247   
 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777   
 Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 808-2655

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

**CONSERVACION** Mantener en su estuche original a temperaturas inferiores a 25° C.   
 **PRESENTACION** LADEVINA envases por 7, 21, 28 cápsulas y para UHE 126, 168, 210, 280 cápsulas.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.   
 Certificado N°: 55.192



Dir. Téc.: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.   
 Elab. en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.